


# GP gabinet prywatny

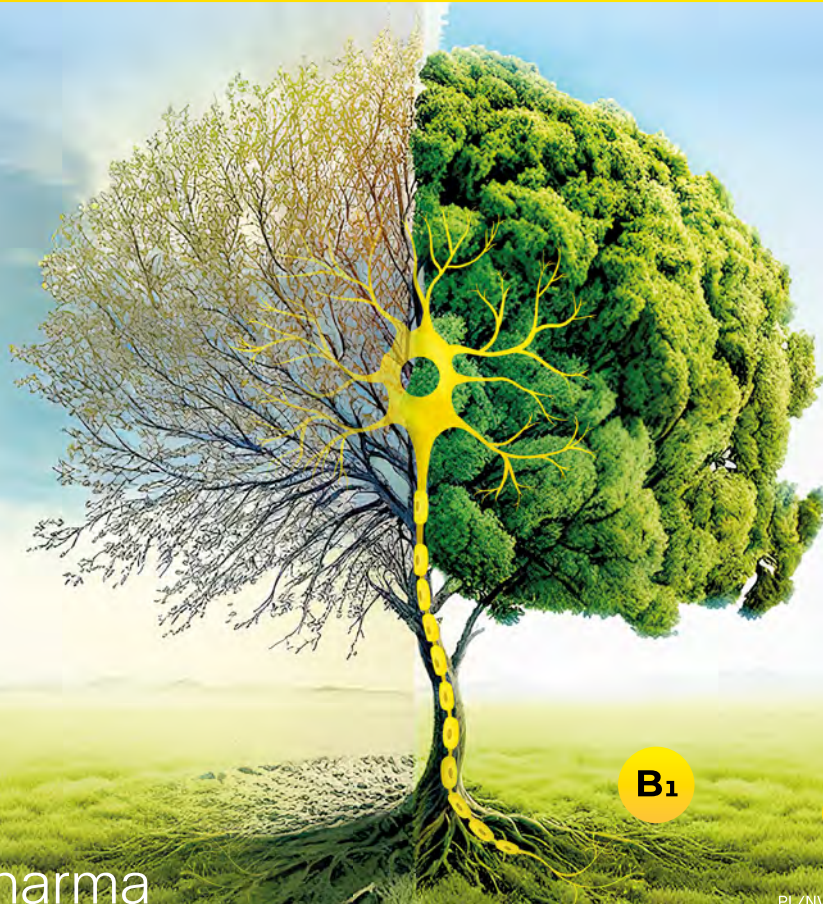
lekarza POZ

Nr 2023'05 | Vol. 30 (291) | Cena 18 zł (w tym 8% VAT)

 **Neurovit®**  
*B<sub>1</sub> 100 mg + B<sub>6</sub> 200 mg + B<sub>12</sub> 0,20 mg*  
*tabletki powlekane*

 **Neurovit® Fast**  
*(B<sub>1</sub> 100 mg + B<sub>6</sub> 100 mg + B<sub>12</sub> 1 mg)/2 ml*  
*roztwór do wstrzykiwań*

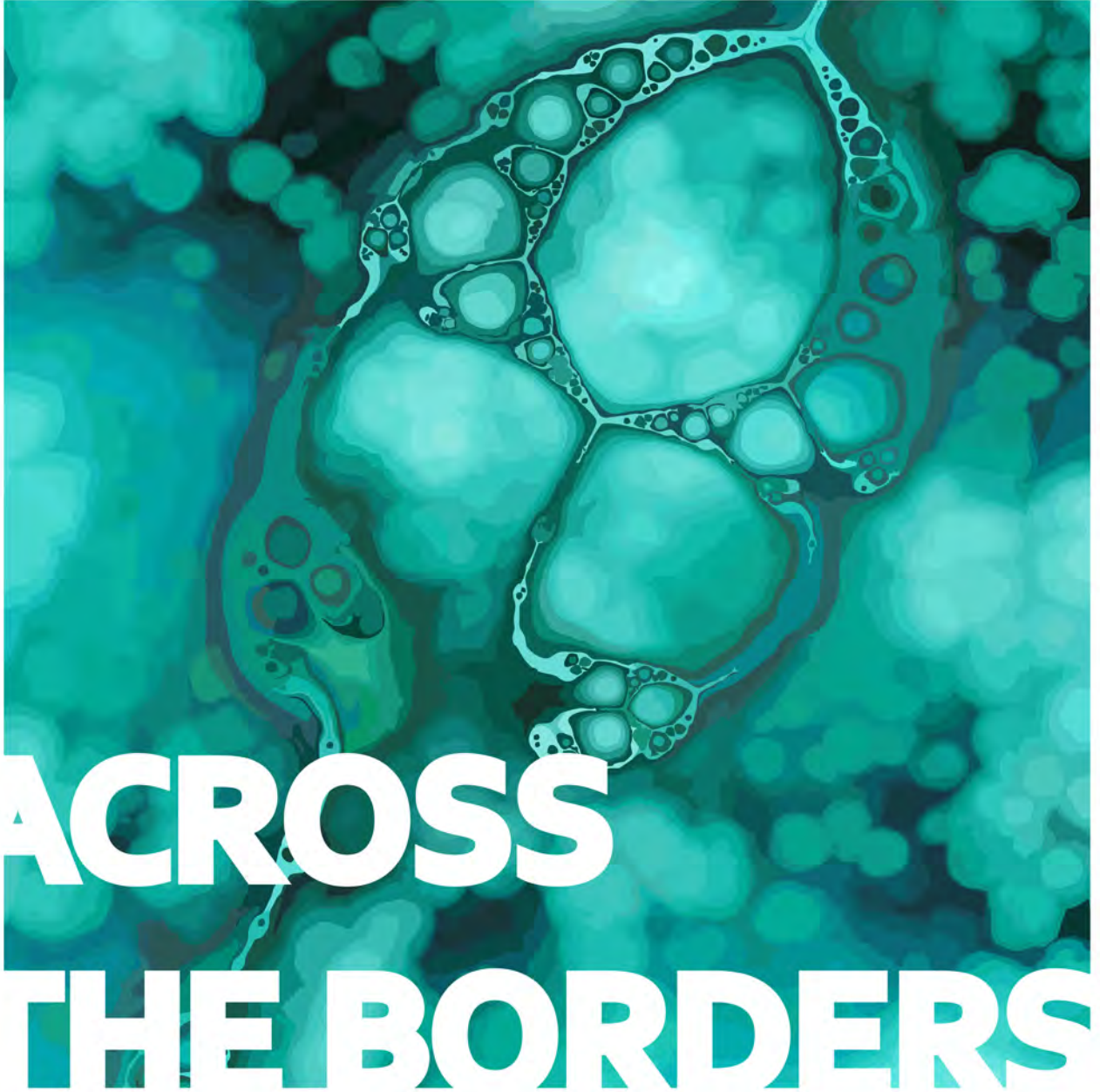
Przywróć **Neurovit®**-alność!



ACCORD

INTERDISCIPLINARY  
CONFERENCE  
ON DRUG SCIENCES

Warsaw  
May  
23-25 2024



Project co-financed from the state budget (Polska),  
granted by the Minister of Education and Science  
under the "Excellent Science II  
- Support for scientific conferences" program



Ministry of Education and Science  
Republic of Poland

Organizers:



MEDICAL  
UNIVERSITY  
OF WARSAW



MEDICAL  
UNIVERSITY  
OF WARSAW  
FACULTY  
OF PHARMACY

Certificate:



www







Ministerstwo  
Edukacji i Nauki

**20 pkt naukowych | 5 pkt edukacyjnych | Index Copernicus 70.60 pkt**

**Patronat: Polskie Towarzystwo Lekarskie | Młodzi Lekarze Rodzinni**

**Członkowie Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce mają bezpłatny dostęp do czasopisma naukowego „Gabinet Prywatny”.**

## Spis treści

### Farmakoterapia

#### 25 Zastosowanie połączenia sumatryptanu z naproksenem w leczeniu migreny

dr n. med. Robert Kuthan

### Diagnostyka

#### 07 Zastosowanie diagnostyki genetycznej i immunologicznej w identyfikacji mechanizmów molekularnych w chorobie autoimmunologicznej tarczycy (AITD)

Anna Tokarska, lek. Marcin Grzebyk

### Fitoterapia

#### 15 Surowce zielarskie wspomagające odporność organizmu

mgr Arkadiusz Ciołkowski, zielarz-fitoterapeuta

### Badanie laboratoryjne

#### 33 Nanocząstki srebra i złota odpowiedzią na leczenie infekcji błon śluzowych

dr n. chem. inż. Marta Pawłowska, dr Paweł Lisiecki, mgr farm. Piotr Hudemowicz, prof. dr hab. n. farm. Andrzej Stańczak

### Disce Latine, sic itur ad astra!

#### 49 Zagadki łacińskie

dr n. hum. Beata Olędzka

## Rada Naukowa

**Przewodniczący Rady Naukowej:** prof. dr hab. n. med. Przemysław Kardas

dr n. med. Jacek Danowski (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Maciej Kołban (Szczecin)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Korewicki (Warszawa)

dr n. med. Małgorzata Koziańska-Rościszewska (Łódź)

prof. dr hab. n. med. Barbara Krupa-Wojciechowska (Gdańsk)

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Eugeniusz Kucharz (Katowice)

lek. Dominik Lewandowski (Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce)

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Leszek Pączek (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń (Bytom)

prof. dr hab. n. med. Henryk Skarżyński (Warszawa)

prof. tit. Wanda Smorągiewicz PhD (UQAM-Montreal)

dr n. med. Michał Sutkowski (Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Szaflik (Warszawa)

prof. dr hab. n. med. Adam Windak (Kraków)

prof. dr hab. n. farm. Róża Wiśniewska (Białystok)

prof. dr hab. n. med. Jerzy Woy-Wojciechowski (Warszawa)

**Młodzi Lekarze Rodzinni:**

lek. Łukasz Reczek – prezes



## Drogie Czytelniczki i drodzy Czytelnicy „Gabinetu Prywatnego”!

Ministerstwo Zdrowia to nietuzinkowy resort. Jak czytamy na oficjalnej stronie, do jego zadań należy nadzór nad Narodowym Funduszem Zdrowia, refundacja leków, dozór nad zawodami medycznymi, opracowywanie i koordynowanie realizacji programów zdrowotnych, organizacja i nadzór nad systemem Państwowego Ratownictwa Medycznego oraz realizacja zadań związanych z lecznictwem uzdrowskowym. Pozornie ministerstwo to ma zadania jak każde inne, właściwe dla swojej dziedziny. A jednak jest w nim coś wyjątkowego. Choć zdrowie jest najwyższą wartością człowieka i każdy dla niego jest w stanie poświęcić wszystko, a dobre zarządzanie opieką zdrowotną powinno gwarantować sukces polityczny, to jak donoszą media, właśnie ten resort ma największy problem z obsadą.

Mimo wagi zagadnień, którym zawiaduje minister zdrowia, niewielu jest chętnych, którzy chcieliby podjąć się wyzwań wiążących się z objęciem tego stanowiska. Możemy dywagować nad tym, jakie cechy powinien mieć idealny kandydat lub kandydatka na ten urząd. Związany z opieką zdrowotną od wielu lat, znający dobrze problemy środowiska, urodzony negocjator, który w każdej sytuacji szuka kompromisu – kogoś takiego chciałaby pewnie widzieć większość z nas. Tymczasem w chwili obecnej znalezienie idealnego kandydata może być trudne. Każdy chyba wie, że przyjęcie teki ministra zdrowia to poniekąd misja samobójcza. Przy zadłużeniu polskich szpitali rządu 20 mld zł (dane na koniec II kw. 2023 r.) i braku realnej debaty politycznej nad tym, jak tę sytuację uzdrowić, szansa na wypracowanie nowej, dobrej strategii uleczenia systemu jest mało prawdopodobna. A w kampanii politycznej problemy opieki zdrowotnej były jakby przemilczane, traktowane zdawkowo i drugorzędnie. Każdy widzi, że obecny system się nie sprawdza, a narzekań pacjentów na długie kolejki nie ma końca. Sytuację miała poprawić opieka koordynowana, do której przystąpiło ok. 30% poradni, ale na początku grudnia, gdy piszę ten tekst, wiadomo już, że nakłady na nią w 2024 r. zostaną znacząco zredukowane.

W duchu nadchodzących Świąt Bożego Narodzenia pozostaje nam życzyć sobie, aby nowy minister zdrowia nie był tylko osobą zatrudnioną „na przeczekanie”, ale realnie i aktywnie podszedł do trudnej materii opieki zdrowotnej, proponując rozwiązania niezbędne do uzdrowienia chorób naszego systemu. Czego Państwu i sobie życzę.

Tymczasem oddajemy w Wasze ręce nowy numer „Gabinetu Prywatnego”. Formuła naszego magazynu pozwala na prezentowanie wszechstronnych treści pozostających w kręgu zainteresowań lekarzy i pracowników opieki zdrowotnej. I tak stud. A. Tokarska precyzyjnie opisuje obecną wiedzę na temat podłoża genetycznego chorób autoimmunologicznych tarczycy, dr R. Kuthan opisuje m.in. wpływ migreny na osoby z najbliższego otoczenia chorego: współmałżonków, partnerów, dzieci. O dowodach naukowych na skuteczność działania immunomodulującego surowców zielarskich traktuje artykuł fitoterapeuty A. Ciołkowskiego, a na końcu prezentujemy pracę badawczą dr inż. M. Pawłowskiej, opisującą nowatorskie formułacje farmaceutyczne wykorzystujące nanocząstki srebra i złota.

Miłej lektury!  
**dr n. med. Paweł Lewek**

*Z okazji Nowego Roku życzymy naszym Czytelnikom zdrowia,  
sukcesów w życiu zawodowym i osobistym oraz spełnienia marzeń.*

*redakcja „Gabinetu Prywatnego”*



# Tiavella<sup>®</sup> forte

Benfotiaminum

Wiele potrzeb  
**JEDEN LEK<sup>1</sup>**

**B<sub>1</sub>**



ZAPALENIE  
JELIT



NADCISNIENIE



NIEWYDOLNOŚĆ  
NEREK



ZŁE ODŻYWIANIE



NADCZYNNOŚĆ  
TARCZYCY



CUKRZYCA



ODCHUDZANIE



PO PRZEBYTEJ  
GRYPIE  
ŻOŁĄDKOWEJ



ALKOHOLIZM



WEGETARIANIZM



CIĄŻA



PODESZŁY WIEK

**Wytyczne PTD rekomendują benfotiaminę w leczeniu przyczynowym polineuropatii cukrzycowej<sup>2</sup>.**

#### Referencje:

<sup>1</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Tiavella <https://gl-pharma.com/pl/products/tiavella/>

<sup>2</sup> Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; Current Topics in Diabetes 2023 | Curr Top Diabetes, 2023; (1):1-140

**Nazwa produktu leczniczego:** Tiavella<sup>®</sup> forte, 300 mg, tabletki powlekane. **Skład i postać farmaceutyczna:** 1 tabletkę powlekaną zawiera 300 mg benfotiaminy (witamina B<sub>1</sub>). Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Wskazania do stosowania:** Leczenie stanów związanych z niedoborem witaminy B, których nie można opanovać za pomocą odpowiedniej diety. Produkt Tiavella<sup>®</sup> forte przeznaczony jest dla pacjentów dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania.** **Dawkowanie:** Zazwyczaj dawka dobową wynosi od 150 do 300 mg benfotiaminy, co odpowiada ½ lub 1 tabletkę powlekaną na dobę. Dawki mniejsze niż 150 mg nie mogą być zrealizowane za pomocą tej formy. W zależności od nasilenia niedoboru, lekarz może zdecydować o zastosowaniu mniejszej lub większej dawki. **Dzieci i młodzież:** Dane dotyczące stosowania benfotiaminy u dzieci i młodzieży są ograniczone. Z tego powodu produkt ten nie jest zalecany u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. **Niewydolność nerek i osoby w podeszłym wieku:** Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek i u pacjentów w podeszłym wieku. **Niewydolność wątroby:** Należy zachować ostrożność stosując benfotiaminę u pacjentów z niewydolnością wątroby. **Sposób podawania:** Podanie doustne. Tabletki powlekane należy połykać w całości, nie rozgryzać, popijając szklanką wody. **Czas trwania leczenia:** Czas trwania leczenia zależy od przyczyny niedoboru tiaminy oraz od odpowiedzi na leczenie. Mniej więcej po czterech tygodniach leczenia należy ponownie ocenić odpowiedź na leczenie. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Rzadko – reakcje nadwrażliwości (np. nadmierna potliwość, tachykardia, reakcje skórne ze świądem i pokrzywką) – głównie po podaniu pozajelitowym; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, nudności. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** G.L. Pharma GmbH, Schloßplatz 1, 8502 Lannach, Austria. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 25622. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza. **Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.**

PL/TVFORTE/07/2023/104

GL<sup>®</sup>Pharma

G.L. Pharma Poland Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 61/313, 01-031 Warszawa  
tel.: (22) 636 52 23, e-mail: [biuro@gl-pharma.pl](mailto:biuro@gl-pharma.pl)

# Neurovit®

**B<sub>1</sub> 100 mg + B<sub>6</sub> 200 mg + B<sub>12</sub> 0,20 mg**  
tabletki powlekane



Nazwa produktu leczniczego: Neurovit, 100 mg + 200 mg + 0,20 mg, tabletki powlekane. Skład i postać farmaceutyczna: 1 tabletkę powlekana zawiera: Tiaminy chlorowodorek (Thiamini hydrochloridum) (witamina B<sub>1</sub>) 100 mg, Pirydoksyny chlorowodorek (Pyridoxini hydrochloridum) (witamina B<sub>6</sub>) 200 mg, Cyjanokobalaminę (Cyanocobalaminum) (witamina B<sub>12</sub>) 0,20 mg.

**Wskazania do stosowania:** Leczenie wspomagające w schorzeniach nerwów obwodowych różnego pochodzenia, takich jak polineuropatia, nerwoból i zapalenie nerwów obwodowych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie 1 tabletkę powlekana na dobę. W indywidualnych przypadkach, dawka może zostać zwiększona do 1 tabletki powlekanej trzy razy na dobę. Dzieci i młodzież Nie ustalono bezpieczeństwa produktu leczniczego Neurovit dla dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3 ChPL). Sposób podawania Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować po posiłku, popijając niewielką ilością wody. Okres stosowania Lekarz zdecyduje o odpowiedniej długości okresu stosowania. Najpóźniej po 4 tygodniach stosowania należy podjąć decyzję o możliwości zmniejszenia dawki (patrz punkt 4.4 ChPL). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Nie należy stosować produktu leczniczego Neurovit u dzieci i młodzieży z uwagi na wysokie dawki substancji czynnych zawartych w produkcie. **Dzieci i młodzież:** Nie należy stosować produktu leczniczego Neurovit u dzieci i młodzieży z uwagi na wysokie dawki substancji czynnych zawartych w produkcie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Jeśli rozwiną się objawy i oznaki neuropatii obwodowej (parestezja), należy zweryfikować dawkowanie i, jeśli konieczne, przerwać stosowanie produktu leczniczego. Obserwowano neuropatie podczas długotrwałego stosowania (w ciągu 6 do 12 miesięcy) dobowych dawek przekraczających 50 mg witaminy B<sub>6</sub> oraz podczas krótkiego stosowania (w ciągu 2 miesięcy) dobowych dawek przekraczających 1 g witaminy B<sub>6</sub>. **Dzieci i młodzież:** Nie należy stosować produktu leczniczego Neurovit u dzieci i młodzieży z uwagi na wysokie dawki substancji czynnych zawartych w produkcie. Preparaty witaminy B<sub>12</sub> mogą ukrywać kliniczny obraz i wyniki badań laboratoryjnych dotyczących powróżkowego zwyrodnienia rdzenia oraz niedokrwistości żelaznej. Ten produkt leczniczy zawiera makroglol 6000, który może powodować zaburzenia żołądkowe i biegunkę. **Działania niepożądane:** Rzadko – Nudności; Ból głowy, zawroty głowy. **Bardzo rzadko** - Reakcja nadwrażliwości np. pocenie się, tachykardia lub reakcje skórne jak świąd i pokrzywka. **Częstość nieznaną** - Długotrwałe przyjmowanie (w ciągu 6 do 12 miesięcy) dobowej dawki witaminy B<sub>6</sub> przekraczającej 50 mg może powodować neuropatie obwodową. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, A-8502 Lannach, Austria. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16360. **Kategoria dostępności:** Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

# Neurovit® Fast

**(B<sub>1</sub> 100 mg + B<sub>6</sub> 100 mg + B<sub>12</sub> 1 mg)/2 ml**  
roztwór do wstrzykiwań



Nazwa produktu leczniczego: Neurovit Fast, (100 mg + 100 mg + 1 mg)/2 ml, roztwór do wstrzykiwań. Skład i postać farmaceutyczna: 1 ampoułka zawiera: Tiaminy chlorowodorek (witamina B<sub>1</sub>) 100 mg; Pirydoksyny chlorowodorek (witamina B<sub>6</sub>) 100 mg; Cyjanokobalaminę (witamina B<sub>12</sub>) 1 mg. **Wskazania do stosowania:**

Leczenie klinicznego i podklinicznego niedoboru witaminy B; Leczenie wspomagające polineuropatii o różnej etiologii (np. ból neuropatyczny w polineuropatii cukrzycowej lub alkoholowej), zapalenie nerwu i neuralgia (np. zespół korzonkowy spowodowany chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa, zespół łędźwiowy, rwa kulszowa). **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie W ciężkich i bolesnych przypadkach: 1 wstrzyknięcie na dobę aż do ustąpienia objawów. W przypadku mniej ciężkich schorzeń: 1 wstrzyknięcie 2 do 3 razy na tydzień. **Stosowanie u dzieci:** Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Neurovit Fast u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat (patrz punkt 4.3 ChPL). Szczególne grupy pacjentów W oparciu o dostępne dane, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby lub u pacjentów w podeszłym wieku nie ma potrzeby dostosowania dawki. Sposób podawania Podanie domięśniowe. Neurovit Fast, roztwór do wstrzykiwań należy podawać wyłącznie domięśniowo (głębokie wstrzyknięcie w pośladek). Czas trwania leczenia Domięśniowe podawanie produktu leczniczego Neurovit Fast nie powinno trwać dłużej niż to konieczne. W zależności od natężenia choroby i stanu pacjenta, lekarz zaleci zmianę na produkt leczniczy zawierający witaminy z grupy B podawany doustnie. Najpóźniej po 4 tygodniach stosowania (łącznie domięśniowo i doustnie), należy podjąć decyzję o zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.4 ChPL). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek ze składników wymienionych w punkcie 6.1 ChPL. Produktu Neurovit Fast nie należy podawać dzieciom i młodzieży, z uwagi na zawartość dużych dawek substancji czynnych. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Jeśli objawy lub oznaki neuropatii obwodowej (parestezja) nasiliły się, należy ponownie oszacować dawkowanie, a jeśli konieczne, przerwać podawanie produktu Neurovit Fast. Obserwowano neuropatie podczas długotrwałego przyjmowania (6-12 miesięcy) dobowej dawki przekraczającej 50 mg witaminy B<sub>6</sub> i krótkotrwałego (ponad 2 miesiące) przyjmowania dawek przekraczających 1g witaminy B<sub>6</sub> na dobę. Preparaty witaminy B<sub>12</sub> mogą maskować obraz kliniczny i wyniki badań laboratoryjnych typowych dla powróżkowego zwyrodnienia rdzenia i niedokrwistości żelaznej. Produktu nie należy podawać dożylnie. Do użytku zdatny jest jedynie przejrzysty roztwór o czerwonej barwie. Dzieci Produktu Neurovit Fast nie należy stosować u dzieci i młodzieży, z uwagi na zawartość dużych dawek substancji czynnych. **Działania niepożądane:** Rzadko - Dolegliwości ze strony żołądka i jelit jak nudności, wymioty, biegunka i ból brzucha; Ból głowy, zawroty głowy. **Bardzo rzadko** - Reakcje nadwrażliwości, np. pocenie się, tachykardia lub reakcje skórne jak świąd i pokrzywka. **Istniejąca doniesienia o wystąpieniu reakcji anafilaktycznych** po podaniu podjęzykowym (szczególnie podanie dożylnie) witaminy B<sub>1</sub> i B<sub>12</sub>. **Częstość nieznaną** - Długotrwałe przyjmowanie (ponad 6-12 miesięcy) witaminy B<sub>6</sub> w dawce dobowej przekraczającej 50 mg może powodować neuropatie obwodową; Mogą wystąpić reakcje miejscowe oraz rzadko zapalenie w miejscu wstrzyknięcia. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, A-8502 Lannach, Austria. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22835. **Kategoria dostępności:** Rp - Produkt leczniczy wydawany na receptę. Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.

PL/NV.NVFAST/10/2023/143

GL® Pharma

G.L. Pharma Poland Sp. z o.o.  
Al. Jana Pawła II 61/313, 01-031 Warszawa  
tel.: (22) 636 52 23, e-mail: biuro@gl-pharma.pl

# Zastosowanie diagnostyki genetycznej i immunologicznej w identyfikacji mechanizmów molekularnych w chorobie autoimmunologicznej tarczycy (AITD)

## The application of genetic and immunological diagnostics in the identification of molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease (AITD)

Anna Tokarska<sup>1</sup>, lek. Marcin Grzebyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>studentka VI roku Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Orangemedia, Warszawa

Nr art. GP.202305.01 © P

■ **Słowa kluczowe:** choroba autoimmunologiczna tarczycy, choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, oftalmopatia w chorobie Gravesa-Basedowa, przeciwciała przeciwciężkowce.

■ **Streszczenie:** Autoimmunologiczna choroba tarczycy (ang. *Autoimmunity thyroid disease*, AITD), obejmuje wszystkie typy przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia, do których nomenklaturowo, klasycznie należy choroba Hashimoto (HT) oraz choroba Gravesa-Basedowa (GBD) [1]. Problem diagnostyczny polega na wzajemnym przenikaniu się objawów chorobowych – nadczynność nie jest zarezerwowana dla choroby Gravesa-Basedowa (choroba Hashimoto może przebiegać na początku z nadczynnością), heterogenność objawów wymaga podejścia interdyscyplinarnego z zaczerpnięciem wiedzy z wielu dziedzin medycznych, począwszy od immunologii, przez dermatologię i psychiatrię, aż do molekularnych patomechanizmów, przy akceptacji „chimeryczności” polegającej na braku objawów klinicznych oraz przeciwciał, szczególnie w początkowym okresie choroby u znacznego odsetka pacjentów. Spojrzenie przez pryzmat zespołu objawów chorobowych o podłożu autoimmunologicznym skłania do poszukiwań predyspozycji genetycznych, identyfikacji mechanizmów molekularnych i immunologicznych, prognozy przebiegu choroby (w odniesieniu do profilu choroby Hashimoto lub choroby Gravesa-Basedowa). Czynniki środowiskowe, takie jak palenie papierosów, hipercholesterolemia, leczenie radiojodem, zaburzenie mikrobiomu w postaci rozrostu kolonii *Yersinia enterocolica* i *E. coli* oraz niedoboru selenu i witaminy D<sub>3</sub> odgrywają istotną rolę, inicjując kaskadę niepożądanych ekspresji genowych oraz mechanizmów immunologicznych, skutkujących wytworzeniem przeciwciał i uszkodzeniem komórek tarczycy. Złożoność przyczynowo-skutkowa polega na wpływie czynników środowiskowych na ekspresję genów, co skutkuje niejednoznacznym, wieloprofilowym przebiegiem. Nadzieję można pokładać w diagnostyce molekularnej, szczególnie w odniesieniu do rozpoznawania wczesnych postaci subklinicznych oraz prognozowania ich przebiegu, ale pozostaje to w chwili obecnej w sferze rozważań akademickich, z szansą na właściwe miejsce w standardach klinicznych w niedalekiej przyszłości. Celem tej publikacji jest przybliżenie mechanizmów molekularnych i immunologicznych inicjujących AITD na podstawie aktualnych doniesień.

■ **Keywords:** autoimmune thyroid disease, Hashimoto's disease, Graves-Basedow disease, ophthalmopathy in Graves-Basedow disease, antithyroid antibodies.

■ **Abstract:** Autoimmune thyroid disease (AITD) includes all types of chronic autoimmune inflammation, which nomenclaturally, classically include Hashimoto's disease once Graves-Basedow disease [1]. The diagnostic problem lies in the interpenetration of disease symptoms – hyperactivity is not reserved for Graves-Basedow disease (Hashimoto's disease can run at the beginning with hyperactivity), the heterogeneity



of symptoms requires an interdisciplinary approach with drawing knowledge from many medical fields, from immunology, dermatology and psychiatry, to molecular pathomechanisms, while accepting the "chimeric nature" of the absence of clinical symptoms and antibodies, especially in the early stages of the disease in a significant remnant of patients. Looking through the syndrome of autoimmune disease symptoms prompts the search for genetic predisposition, identification of molecular mechanisms and immunological mechanisms, the prognosis of the course of the disease (with regard to the profile of the Hashimoto's disease – HT or Graves-Basedow disease – GBD). Environmental factors such as cigarette smoking, hypercholesterolemia, radioiodine treatment, disruption of the microbiome in the form of colony proliferation of *Yersinia enterocolica* and *E. coli*, and selenium and vit. D<sub>3</sub> deficiency play an important role, initiating a cascade of undesirable gene expressions and immune mechanisms, resulting in the production of antibodies and damage to thyroid cells. The causal complexity lies in the influence of environmental factors on gene expression, resulting in an ambiguous, multiprofile course. Hope can be placed in molecular diagnostics, especially for the diagnosis of early subclinical forms and the prognosis of their course, but this remains at present in the realm of academic considerations, with a chance of a proper place in clinical standards in the near future. The purpose of this publication is to provide an overview of the molecular and immunological mechanisms that initiate AITD based on current reports.

## ■ Wprowadzenie

### Rola czynników genetycznych i epigenetycznych w chorobie autoimmunologicznej tarczycy (AITD)

Najnowsze badania wykazują, że 3–10% społeczeństwa całego świata cierpi na co najmniej jedną ze 100 chorób autoimmunologicznych (ang. *Autoimmune diseases*, AD), 4,8/1000 osób choruje na chorobę autoimmunologiczną tarczycy (ang. *autoimmunology thyroid disease*, AITD), a 80% chorych na AD i AITD stanowią kobiety. AITD jest narządowo swoistą chorobą autoimmunologiczną [7]. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających częstsze zachorowanie kobiet. Zaliczamy do nich inaktywację jednego z chromosomów X i związaną z tym zbyt słabą tolerancją immunologiczną ekspresji autoantygenów, mikrochimeryzm płodowo-matczyny oraz wpływ żeńskich hormonów na immunologię kobiety [1]. Organizm produkuje przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (ang. *Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies*, aTPO) oraz tyreoglobulinie (ang. *Anti-Thyroglobulin Antibodies*, ATG) – przeciwciała związane z autoimmunologiczną niedoczynnością tarczycy o typie Hashimoto (ang. *Hashimoto disease*, HT) oraz przeciwciała przeciwko receptorowi TSH (ang. *Thyrotropin Receptor Antibodies*, ATSHR lub TRAB), skorelo-

wane z typem choroby Gravesa-Basedowa (ang. *Graves-Basedow disease*, GBD) przebiegającej z oftalmopatią (ang. *Graves' orbitopathy*, GO), nadczynnością wywołaną przez infiltrację limfocytów T oraz aktywację limfocytów B i produkcję przeciwciał. Pojawienie się przeciwciał często prowadzi do uszkodzenia tyreocytów, stopniowej destrukcji tarczycy w przebiegu martwicy rozplwnej.

W przyszłości diagnostyka genetyczna pozwoli lekarzowi klinycyście na prognozowanie ryzyka zachorowania, identyfikację postaci choroby, a także wsparcie w zrozumieniu mechanizmów i lepszemu leczeniu oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Diagnostyka genetyczna może stanowić pomoc szczególnie dla lekarza okulisty w kwalifikacji stopnia oftalmopatii (łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego) oraz przy wyborze leczenia. Podejście interdyscyplinarne jest wskazane nie tylko u pacjentów z aktywną postacią przewlekłego zapalenia, ale przede wszystkim u pacjentów z postacią subkliniczną, wspierając takie testy oftalmologiczne jak: test na redukcję wydzielania łez (test Shirmera), barwienie fluoresceiną rogówki (*Corneal fluorescein staining*, CFS), nieinwazyjny czas rozpadu łez (ang. *Non-Invasive tear Break-Up Times*, NITBUT), wysokość

menisku łzowego (ang. *tear meniscus height*, TMH), pomiary grubości warstwy lipidowej (ang. *lipid layer thickness*, LLT). Niestety szczegółowe przedstawienie diagnostyki okulistycznej w GBD przekraczałoby ramy tej pracy [2].

Celem niniejszej publikacji jest pokazanie *backgroundu* diagnostycznego w postaci badań genetycznych w kierunku oszacowania ryzyka zachorowania. Diagnostyka molekularna stanowi aktualnie narzędzie badawcze do izolacji wirusowego DNA (hipoteza zapalna choroby Hashimoto). Badania prowadzi się w celu identyfikacji wirusów *polyoma* i *parvo*, sekwencjonowania mikrobioty jelitowej w jamie ustnej i kale przez wykonanie PCR genu 16S rRNA [6], stawiając narzędzia diagnostyki molekularnej – w przyszłości – w szeregu rutynowych badań, stosowanych przez lekarza specjalistę w gabinecie lekarskim (w miarę standaryzacji oraz na drodze postępującej redukcji kosztów tych badań).

Należy pamiętać o predyspozycjach genetycznych i środowiskowych kobiet, które dotyczy ta choroba w ok. 80%. Podatność środowiskową należy tłumaczyć obniżoną tolerancją kobiet na zanieczyszczenia chemiczne, stresem, wpływem niektórych leków, niedoborem witaminy D<sub>3</sub>, zwiększoną ekspozycją na zapalenia, grą hormonalną (w ciąży wysoki poziom estrogenów), rolą androgenów i prolaktyny (ciąża). Czynniki opisane wyżej potęgują immunizację [5], prowokują do ekspresji genów i reakcji w postaci przeciwciał. Predyspozycje genetyczne i immunologiczne związane są z chromosomem X i epigenetyką, a mechanizmy immunologiczne są związane z aktywacją szlaku cytokin, mastocytów, astrocytów, komórek NK, limfocytów T i B [5].

### **Pomiar stopnia ryzyka podatności genetycznej a funkcja ochronna alleli poddanych ekspresji w AITD**

Autoantygeny znamienne dla obu postaci chorób są kodowane przez geny dla białek dla receptorów TPO, TG, TSH – R. Choroba przekazywana jest najczęściej „po kądzieli”,

z matki na córkę, nie tylko poprzez układ zgodności tkankowej HLA-DR3 oraz CTLA-4. Pozostałe „geny podatności” to HLA-DR, PTPN22, CD40; FOXP3, CTLA-4 [7].

### **Diagnostyka alleli genów układu antygenów leukocytarnych**

(ang. *human leukocyte antigens*, HLA)

Geny HLA wchodzi w skład kompleksu zgodności tkankowej (ang. *Major Histocompatibility Complex*, MHC). Pełnią funkcje regulatora genów prezentujących antygen w celu ich rozpoznawania i odpowiedzi immunologicznej [7]. HLA wykazuje znaczny polimorfizm związany ze swoistością powinowactwa do antygeny, dzieląc się na 2 klasy: HLA I i HLA II. Poza tym HLA kontroluje szlak aktywacji cytokin, a więc regulacji szlaków Th1 (w chorobie o typie Hashimoto) lub Th2 (w chorobie o typie Gravesa-Basedowa) [7]. Wykazano związek pomiędzy AITD a polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) genu HLA-DRA [4]. Najnowsze doniesienia potwierdzają związek rs3177928 i rs7197 HLA-DRA z AITD i GBD w grupie populacji azjatyckiej [4].

### **Prognoza podatności na AITD poprzez badania ekspresji genów**

**PTPN22** (ang. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*) i **CD40**

(ang. *Cluster of Differentiation 40*)

Allel T w PTPN22 indukuje AITD (HT i GBT) poprzez zmianę argininy na tryptofan w kodonie 620 (R620W) w miejscu P1 wiążącym popiproline, zaburzając wytwarzanie fosfatazy tyrozynowej (ang. *lymphoid tyrosine phosphatase*, LYP) dla limfocytów, która spełnia funkcję tłumienia kinazy [7]. W badaniach na populacji polskiej nie udowodniono powiązań C1858T z AITD, ale udowodniono powiązanie T allelu z podatnością na GBD u 290 pacjentów w grupie 310 badanych [7]. Gen klastra różnicowania CD40 wykrywany jest na APC (ang.

**Tabela 1.** Rola stymulacyjna i ochronna alleli genów HLA w AITD [7]

ALLELE GENÓW	ROLA ALLELI GENOWYCH
<i>HLA-A*01:01, HLA-A*32:01, HLA-B*37:01, HLA-B*39:01, HLA-B*42:01, HLA-C*08:02, HLA-C*03:02, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*14:01 i HLA-DQB1*02:01,</i>	Związek z oftalmopatią w GBD
<i>HLA-C*04:01, HLA-C*03:04, HLA-C*07:02 i HLA-DRB1*15: 02</i>	Allele ochronne
SNP rs3177928 i rs7197	Skorelowane z GBD
rs3177928 i rs7197	Skorelowane z HT
<i>HLA-B*08:01, HLA-B*39:06, HLA-B*37:01, HLA-C*07:01, HLA-C*14:02, HLA-C*03:02, HLA-C*17:01, HLA-DRB1*03:01, HLA-DRB1*11:01, HLA-DRB1*13:03, HLA-DRB1*01:03, HLA-DRB1*14:01, HLA-DQB1*03 :01 i HLA-DQB1*02:01. Allele HLA-B*39:06, HLA-B*37:01, HLA-C*14:02, HLA-C*03:02, HLA-C*17:01 i HLA-DRB1*14: 01</i>	Skorelowane z GBD rasy kaukaskiej
<i>HLA-B*38:02, HLA-DRB1*16:02, HLA-DQA1*01:02, HLA-DQB1*05:02</i>	Mogą stymulować rozwój GBD w rasie azjatyckiej
<i>HLA-A*68 i HLA-B*08</i>	Mogą stymulować rozwój GBD wśród Irańczyków
<i>A*33, HLA-DQB1*0201 i HLA-DQA1*0201</i>	Pełnią rolę ochronną (badania na Irańczykach)
SNP <i>PTPN22</i> R620W	Wzrost podatności na AITD w rasie kaukaskiej i mieszanej, ale nie azjatyckiej
SNP jest rs1883832	Powiązany z ryzykiem GBD
CD40-1 C/C i allelu C	Istotnie wyższa częstość występowania u chorych z GBD
SNP C64610G genotyp C/G	Większa częstość u chorych z HT
Osoby z genotypem C/C lub C/T	Większa częstość u chorych z GBD

*antigen presenting cell*) i podlega ekspresji na komórkach nabłonkowych, śródbłonkowych i fibroblastach, reguluje czynność adhezyjną i stymulującą cytokin, chemokin metaloproteinaz macierzy oraz czynników wzrostu [7]. Pobudzenie CD40 stymuluje limfocyty T poprzez stymulację limfocytów B oraz powoduje wzrost produkcji cytokin prozapalnych i chemokin, które biorą udział w niszczeniu tyreocytów

poprzez wniknięcie komórek i substancji prozapalnych do komórek tarczycy [7].

#### **Rola czynnika 4 powiązanego z limfocytami cytotoksycznymi** (ang. *The Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Factor 4, CTLA4*)

Czynnik 4 ulega ekspresji na powierzchni limfocytów T, wiąże się częściej z CD8 i CD 86 niż z CD28,



ograniczając produkcję interleukiny 2 oraz proliferację i żywotność limfocytów T w przebiegu nieprawidłowej glikozylacji w siateczce endoplazmatycznej, powodując redukcję ekspresji CD 152 u chorych z HT, a u chorych z GBD przeciwnie – powodując wzrost ekspresji CD 152, zaburzając funkcję retikulum endoplazmatycznego [7]. W innych badaniach alleli SNP *CTLA4* (rs231775 (A49G)) wykazano wzrost ryzyka wystąpienia AITD u nosicieli allelu „G”, którzy byli narażeni na zachorowanie na cukrzyce typu 1. Zaobserwowano związek rs231779 z AITD [7]. Podwyższone ryzyko wystąpienia niedoczynności dotyczy osób z allelem T w porównaniu z osobami z allelem C, który jest charakterystyczny u osób z GBD. Równowagę immunologiczną gwarantuje stabilne wiązanie *CTLA4/CD28*, zaburzenie w postaci wzrostu ekspresji CD 152 na limfocytach T powoduje konkurowanie CD 152 o wiązanie z ligandem B7 z CD28 w późnym stadium odpowiedzi immunologicznej. W efekcie skutkuje to utratą kontroli na stopień odpowiedzi immunologicznej [7].

### **Pozycja diagnostyczna genu *FOXP3***

(ang. *Forkhead Box P3*)

*FOXP3* stanowi kluczowy gen rozwoju limfocytów poprzez powinowactwo białka *FOXP3* do określonych *loci* genowych DNA odpowiadające za regulację układu immunologicznego [7]. Wykazano korelacje SNP *FOXP3-3279* z AITD. Powiązania z podatnością GBD posiadają SNP rs3761548 (związany z GBD u Azjatów, ale nie u osób rasy kaukaskiej) i rs3761549 (zarówno u Azjatów, jak i osób rasy kaukaskiej) [7]. Zaobserwowano istotną korelację pomiędzy SNP rs3761548 a HT. Stwierdzono korelację genów SNP genu *FOXP3* (-3499A/G, -3279C/A i -2383C/T) z HT: -2383C/T występował częściej u pacjentów z ciężkim HT, -3279C/A – gen występował częściej u pacjentów z GBD w remisji. Poza tym *FOXP3* osłabia funkcję supresorową limfocytów regulacyjnych, wzmacniając odpowiedź immunologiczną, redukując proliferację poprzez zakłócanie transkrypcji [7].

### **Znaczenie diagnostyczne łańcucha α genu *IL-2R (IL-2RA)***

Posiada on unikalną zdolność wiązania z IL-2, znajdując się na chromosomie 10. Glikoproteina CD25 odpowiada za wzrost limfocytów T (ważny czynnik proliferacyjny), występując na powierzchni limfocytów T i B oraz na limfocytach regulatorowych (Treg). Wykazano powinowactwo SNP *IL-2Ra* (rs7090369, allel T) z AITD oraz ponad 5-krotny wzrost ryzyka zachorowań u osób posiadających ten antygen [7].

### **Rola genów kodujących białka przeciwciał przeciwtarczycowych** ***Diagnostyka korelacji alleli genów kodujących gen receptora *TSH* w AITD***

Gen kodujący *TSHR* zlokalizowany jest na 14q31 i związany z GBD. Spośród 28 korelacji z GBD najsilniejszą wykazuje SNP przy rs179247 i rs12101255, które znajdują się w intronie 1 genu *TSHR*. Genotyp AA dla rs179247 powodował istotny wzrost ryzyka GBD, rs12885526 zwiększał ryzyko oftalmopatii. SNP (rs179247 i rs12101255) zaobserwowano u pacjentów z GBD w podgrupach azjatyckich, europejskich i południowoamerykańskich. Zwiększona produkcja *ATSH* powoduje obecność ochronnego allelu SNP rs179247 oraz jego ekspresję. Powstałe przeciwciała *TRAB* dzieli się na: stymulujące (*TSAbs*), blokujące (*TBAbs*) i neutralne (*TRAbs*), wszystkie występują w GBD, ale tylko stymulujące stanowią bezpośrednią przyczynę indukcji choroby oraz używane są jako markery choroby.

### ***Diagnostyka ekspresji genu kodującego tyreoglobulinę u chorych z AITD***

Gen kodujący *TG* znajduje się na chromosomie 8q24, koduje białko tyreoglobulinę, ulegające glikozylacji i ekspresji na tyreocytach, wnikając do wnętrza komórek. Zaobserwowano związek *loci* genów na chromosomach (6p, 8q i 10q) z AITD, a 12 q z HT. U pacjentów z GBD stwierdzono wzrost częstości alleli w E10SNP158, E12SNP i E33SNP oraz T/T E33SNP i genotypie G/G E12SNP. Posiadanie genotypu G/G E12SNP

chroniło przed wystąpieniem GBD. Obecność SNP przy rs2256366 i rs2687836 związana jest z GBD. Stwierdzono korelację rs2069566, rs2076739, rs121912646, rs121912647, rs121912648, rs121912649, rs121912650, rs137854433, rs137854434 i rs180195 z AITD. Markerem autoimmunizacji tarczycy jest wariant 1623 A/G SNP (rs180195). Powiązania genotypu homozygotycznego AA i heterozygotycznego GA rs180195 SNP z AITD udowodniono w badaniach genetycznych, w których dominował genotyp rs180195 G/G u pacjentów z HT.

### **Diagnostyka w obrębie genu TPO**

Gen zlokalizowany jest na chromosomie 2p25, stanowi jeden z głównych antygenów tarczycy. Receptor TSH zawiera 3 domeny (wewnątrzkomórkową, transmembranową i ektoderme), jest sprzężony z białkiem G (GPCR). Szczegółowy mechanizm ekspresji ekotopowej antygeny w komórkach oczodołów tarczycy u pacjentów GBD chorujących na oftalmopatię nie został wyjaśniony [7]. Wskutek pobudzenia receptora po zwiększeniu wydzielania TSH, wydzielaniu TRAB i IL-6 dochodzi do wtórnej aktywacji szlaków cykazy adenylnowej/cAMP i PI3K/pAKT [7]. W przebiegu oftalmopatii dochodzi do adipogenezy w okolicy ujścia nerwu wzrokowego, ucisku, przerostu mięśni oczodołu oraz zewnątrzgałkowych, obrzęku spojówek, w długoterminowej perspektywie wzrostu ciśnienia śródgałkowego oraz ryzyka utraty wzroku [7]. Obserwowano korelację SNP TPO T1936C, T2229C i A2257C ze wzrostem poziomem ATPO. Wykazano związek niedoczynności tarczycy z Allel c.2173C Thr725 Pro oraz (rs732609) i Asp666Asp (rs1126797). Wzrost poziomu przeciwciał ATPO był skorelowany z rs1077462 i rs11675434, rs10774625 (gen *ATXN2*) w przebiegu HT. Nosicielstwo rs2071400 T (genotypy CT + TT) jest powiązane z AITD. Subkliniczna niedoczynność tarczycy (ang. *subclinical hypothyroidism*, SCH) powiązana jest z obecnością genotypów A2095C i A2173C. Niedoczynność

u pacjentów z SCH występuje u posiadaczy genotypów TT rs2071400 C/T i allel T oraz SNP rs732609 A/C (genotyp CC i allel C)).

### **Znaczenie IGF-1R**

(ang. *insuline-like growth factor-1 receptor*)

Receptor kinazy tyrozynowej (ang. *receptor tyrosine kinase*, RTK), indukuje apoptozę i hamuje autofagię przez tłumienie sygnalizacji tego receptora, ulega związaniu z IGF-I i IGF-II oraz aktywuje szlaki PI3 (ang. *Phosphoinositide 3-kinase pathway*)/AKT i MAPK (ang. *mitogen activated protein kinase*). Podawanie teprotumumabu, a więc przeciwciała monoklonalnego blokującego IGF-1R – inhibitora AKT, zahamowało adipogenezę, zmniejszając wytrzeszcz gałek ocznych [3]. IGF-1R łączy się z TSHR w kompleks za pomocą B-arrestyny 1, aktywuje mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*), PPARy (ang. *peroxisome proliferator activated receptors*) oraz pobudza adipogenezę [3]. Opisano korelację wystąpienia przeciwciał stymulujących TSHR (TRAbs) oraz przeciwciał IGF-1R z wystąpieniem orbitopatii /oftalmopatii w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa (GBD) [3].

Czynnikami ryzyka oftalmopatii są hipercholesterolemia i palenie papierosów, terapia radiojodem, zaburzenie czynności tarczycy: wystąpienie przeciwciał TSH-R, TPO, TRABs. Niedawno odkrytymi czynnikami inicjującymi są: zaburzenie mikrobiomu z wysokimi mianami *Yersinia enterocolica* lub/i *E. coli*, niedobór seleniu [3], powodując napływ fibroblastów oczodołowych, pochodzących z fibrocytów CD 24+ ze szpiku kostnego, a następnie prowadząc do włóknienia [3]. W powstaniu orbitopatii uczestniczą mechanizmy odpowiedzialne za odporność humoralną i komórkową [3]. Nadmierna ekspresja HLA-DR prowadzi do stymulacji komórek dendrytycznych, komórek tucznych, makrofagów, limfocytów T i B [3]. Prezentacja antygeny przez makrofagi i komórki dendrytyczne występuje na limfocytach T na receptorze TSH i zachodzi w kontekście cząsteczek MHC II na

CD4+, które w następnym etapie uwalniają cytokiny prozapalne, a te aktywują limfocyty T CD8+ lub same limfocyty B, wytwarzające przeciwciała [3]. Obecność IL-17A skorelowane jest z ciężkim zwłóknieniem gałek ocznych, któremu może zapobiec stosowanie simwastatyny, „hamującej szlak sygnałowy szlaków sygnałowych RhoA/ROCK/ERK i p38 MAPK” [3].

Adipogeneza w gałkach ocznych aktywowana jest przez przeciwciała TRAb oraz IG-1.  $\beta$ -arrestyna 1 odpowiada za reakcje krzyżowe pomiędzy TSHR/IGF-1R [3]. Zachodzi wzrost ekspresji TSHR w czasie adipogenezy, wiązanie TRAb z TSHR w komórkach tłuszczowych i następcza ekspresja genów HAS odpowiedzialnych za wytwarzanie tkanki tłuszczowej w oczodole, wzrasta poziom cytokin, hamowanie FOXO1, aktywacja mTOR oraz adipogeneza wzmocniana przez aktywator proliferatora peroksydomów gamma (PPAT $\gamma$ ). Rolę w abiogenezie odgrywa kinaza białkowa (ang. *protein kinase RNA – like endoplasmatic retinaculum kinase* PERK), kinaza syntetazy glikogenu – 3  $\beta$  (ang. *glycogen synthase kinase 3*, GSK-3 $\beta$ ), mikroRNA (mir – 130a). Prowadzone są badania nad identyfikacją szczegółowej funkcji tych kinaz. Ponadto kinazy hamują adipogenezę i lipogenezę mezenchymalną poprzez komórki macierzyste łożyska (ang. *human placental mesenchymal stem cells*, hPMSCs), poddane stymulacji przez TGF  $\beta$ . Do mechanizmów ochronnych należy redukcja poziomu ekspresji PPAR $\gamma$ , co w konsekwencji prowadzi do redukcji poziomu adipogenezy i stresu oksydacyjnego.

## ■ Diagnostyka mechanizmów epigenetycznych

Upośledzenie metylacji DNA związane jest z inaktywacją chromosomu X, modyfikacją histonów, upośledzeniem funkcji niekodujących odcinków RNA. Zaobserwowano inaktywację genów: reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR), metylotransferaz DNA (DNMT), reduktazy syntazy metioniny (MTRR). Hipermetylacja genu TL

CD4+ oraz CD8+ i wzrost ekspresji genu ICAM1 (ang. *Intercellular Adhesion Molecule 1*) powoduje GBD. Acetylacja ogona histonu 4, acetylacja lizyny 27 histonu 3 (H3K27ac), redukcja trimetylacji lizyny 4 histonu 3 (H3K4me3) powoduje zachorowanie na GBD. Deregulacja ekspresji mikroRNA (miR-154, miR-376b i miR-431, zwiększone poziomy miR-22, miR-375 i miR-451) powoduje zachorowanie na GBD i HT.

## ■ Podsumowanie

Diagnostyka genetyczna pozwala na identyfikację złożonych patomechanizmów na poziomie molekularnym, umożliwiając wczesne wykrycie odpowiedniej postaci choroby, szczególnie w kontekście postaci Gravesa-Basedowa, a włączenie przeciwciał monoklonalnych stanowi ważny kierunek leczenia oftalmopatii, który warto dalej rozwijać. W miarę rosnącej popularności diagnostyki genetycznej można prognozować redukcję kosztów tych badań oraz wzrost ich użyteczności w sytuacjach wątpliwych, w których burzliwy przebieg zwłóknień w obrębie gałki ocznej mógłby być odpowiednio szybko rozpoznany i zahamowany pod warunkiem szybkiego włączenia nowoczesnego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi.

Nadesłano: 06-11-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

### ■ Piśmiennictwo:

- Golkowski F. Aktualne spojrzenie na etiopatogenezę i aspekty kliniczne choroby Hashimoto (2016), Państwo i Społeczeństwo vol. 14 (4), 101-115.
- Allam, I. Y., Lazreg, S., Shafiq Shaheen, M., Doheim, M. F., & Mohammed, M. A. (2021). Ocular Surface Changes in Patients with Thyroid Eye Disease: An Observational Clinical Study. *Clinical Ophthalmology*, 15(null), 2481–2488. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S317708>.
- Cui, X., Wang, F., & Liu, C. (2023). A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1062045>.
- Du, P., Zhu, J., Yao, Q., Cai, T., Xu, J., Fang, Y., Wu, Y., Zhang, W., & Zhang, J. A. (2022). HLA-DRA Gene Polymorphisms Are Associated with Graves' Disease as an Autoimmune Thyroid Disease. *BioMed Research International*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/6839634>.
- Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 35, Issue 3, pp. 347–369). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.04.004>.
- Trovato, M., & Valenti, A. (2023). Medical Applications of Molecular Biotechnologies in the Context of Hashimoto's Thyroiditis. In *Diagnostics* (Vol. 13, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122114>.
- Vargas-Uricoechea, H. (2023). Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. In *Cells* (Vol. 12, Issue 6). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>.





## Z życia Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce

### Forum Młodych Lekarzy Rodzinnych – podsumowanie

Październik 2023 r. w gronie MLR upłynął pod znakiem Kielc. To tutaj – w mieście tak odległych sobie postaci, jakimi są Żeromski oraz Liroy – odbyło się 21–22 października FORUM MLR, czyli konferencja zorganizowana z pasją przez młodych lekarzy rodzinnych dla tej samej grupy odbiorczej. Była to niepowtarzalna okazja nie tylko do rozwoju i nauki medycznych aspektów życia zawodowego, ale również do inspiracji, motywacji, burzy mózgów i integracji społeczności lekarskiej.

Założony przez komitet organizacyjny cel został osiągnięty. Uczestnicy mieli możliwość wysłuchania różnorodnych wykładów. Na konferencji poruszono zagadnienia: patronażu noworodka, szczepienia przeciwko HPV, współpracy z hospicjum, autyzmu oraz aspekty *self-care* i wypalenia zawodowego. A na tym się nie skończyło! Poza wykładami organizatorzy zapewnili również uczestnictwo w praktycznych warsztatach dotyczących leczenia ran przewle-

łych, badania ortopedycznego oraz komunikacyjnych, które były przeprowadzone w postaci scenek z symulowanymi pacjentami. Mnogość pytań w trakcie paneli dyskusyjnych, które płynnie przechodziły również na przerwy, stanowiła o wartości tego spotkania, zaskakując nieco (bardzo pozytywnie oczywiście) organizatorów i wykładowców.

Całe wydarzenie było okraszone niezwykle pysznym i zdrowym (co jest rzadko spotykane na konferencjach) jedzeniem, dostępnym również w wersji dla wegetarian. Trafem w dziesiątkę był także unikatowy kącik dziecięcy z różnorodnymi zabawkami i sympatyczną opiekunką, co umożliwiło rodzicom aktywne branie udziału w wykładach oraz warsztatach. Nie mogło zabraknąć imprezy towarzyszącej, podczas której krokomierze nie nadały za liczeniem kroków, a uśmiechy na twarzach lekarzy nie zniknęły ani na moment. I niech te uśmiechy i energia pozostaną z nami jak najdłużej, przynajmniej rok, bo za rok ponownie się spotkamy.

Źródło: Forum MLR

## Oferta dla lekarzy\*

- ▶ Załóż konto w portalu gabinetprywatny.pl
- ▶ Zamów bezpłatną prenumeratę cyfrową



# Surowce zielarskie wspomagające odporność organizmu

## Herbal raw materials supporting the body's immunity



mgr Arkadiusz Ciołkowski, zielarz-fitoterapeuta

Nr art. GP.202305.02 © P

■ **Słowa kluczowe:** odporność, system odpornościowy, system immunologiczny, bylica roczna, *Artemisia annua*, czosnek, tymianek, rozmaryn, cynk.

■ **Streszczenie:** Rośliny wspomagające system odpornościowy zawierają substancje czynne, które wykazują zdolność aktywowania czynności układu immunologicznego. Ponadto hamują stany zapalne oraz działają przeciwbakteryjnie i przeciwwirusowo. Na rynku dostępne są zarówno świeże i suszone surowce, jak i gotowe, standaryzowane preparaty roślinne.

■ **Keywords:** immunity, immune system, mugwort, *Artemisia annua*, garlic, thyme, rosemary, zinc.

■ **Abstract:** Plants that support the immune system contain active substances that have the ability to activate the immune system. In addition, they inhibit inflammation and have antibacterial and antiviral effects. Both fresh and dried raw materials as well as ready-made, standardized plant preparations are available on the market.

### ■ Wprowadzenie

Podstawowym zadaniem układu odpornościowego (określanego również jako układ immunologiczny) jest ochrona organizmu przed szkodliwymi substancjami i zakażeniami, prawidłowe rozpoznanie zagrożenia oraz wywołanie odpowiednio skierowanej reakcji obronnej [14,20,30]. Układ ten jest ponadto odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy ustroju, nadzoruje także przebieg procesów immunologicznych [31].

W skład układu odpornościowego wchodzi: naczynia limfatyczne, narządy limfatyczne obwodowe (migdałki, śledziona, wyrostek robaczkowy, grudki limfatyczne samotne i skupione, węzły limfatyczne, plamki mleczne) i centralne (szpik kostny, grasica), komórki uczestniczące w reakcjach odpornościowych oraz substancje wytwarzane przez komórki układu odpornościowego, takie jak cytokiny czy przeciwciała [14].

W obrębie układu odpornościowego i w odpowiedzi immunologicznej działają mechanizmy:

- nieswoiste (niespecyficzne, wrodzone), stanowiące pierwszą linię obrony i reagujące szybko, choć mniej precyzyjnie, do których zalicza się m.in. komórki żerne, lizozym i interferon;
- swoiste (specyficzne, nabyte), których reakcja wymaga czasu, jednak „uderzają” precyzyjniej przeciw już określonymu intruzowi, przy czym czas reakcji skraca się przy ponownym kontakcie z antygenem [14,42].

Wart podkreślenia jest fakt, że prawidłowa reakcja mechanizmów odpornościowych zależy od licznych czynników, do których zalicza się m.in. uwarunkowania genetyczne, kondycję zdrowotną (w tym przebyte choroby, urazy czy zabiegi), stres, dietę lub zaburzenia wchłaniania spowodowane chorobami przewodu pokarmowego oraz przyjmowanie niektórych leków

(w przypadku leków immunosupresyjnych jest to działanie celowe) [11].

### ■ Naturalne wspomaganie odporności

Choć układ odpornościowy ma własne mechanizmy regulacyjne, coraz częściej podejmowane są działania mające na celu immunostymulację, czyli podniesienie (wzmocnienie) odpowiedzi odpornościowej organizmu. Już w latach 70. XX w. profesor Julian Aleksandrowicz podjął próby leczenia niedoborów odporności u chorych, a białaczkę metodą immunostymulacji [41].

Do grupy naturalnych immunostymulatorów zalicza się (obok preparatów pochodzenia bakteriowego oraz pozyskiwanych z grzybów) liczne surowce roślinne i pozyskiwane z nich przetwory i ekstrakty. Mimo nie do końca poznanego potencjału terapeutycznego, z powodzeniem są one stosowane w prewencji chorób zakaźnych oraz w niedoborach odporności [51].

Czosnek czy czarnuszka to nie tylko znane przyprawy, ale również surowce stymulujące procesy fagocytozy, wzmagające syntezę białek oraz zawierające substancje aktywne o potwierdzonym działaniu przeciwbakteryjnym, wirusostatycznym i pierwotniakobójczym [35,44].

Liczne badania wykazują również pozytywny wpływ na odporność takich surowców jak tymianek [5], bylica roczna [8] oraz rozmaryn [28]. Badania potwierdzają także duże znaczenie cynku zarówno dla rozwoju, jak i funkcjonowania układu odpornościowego [38].

Należy tu zaznaczyć, że surowce roślinne o działaniu immunostymulującym są znane i stosowane od wieków, a w ostatnim czasie cieszą się rosnącym zainteresowaniem badaczy ze względu na wzrost występowania chorób infekcyjnych i zapalnych, a co za tym idzie konieczność wzbogacania podstawowej terapii o preparaty pochodzenia naturalnego.

### ■ Wpływ bylicy rocznej na odporność

Bylica roczna (*Artemisia annua* L.) jest rośliną należącą do rodziny astrowatych (*Asteraceae*)

[37], dawniej określanych jako złożone (*Compositae*). Występuje w Azji (Chiny, Japonia, Indie, Korea), Europie Wschodniej i Środkowej (w Polsce rzadko spotykana jako kenofit – gatunek obcego pochodzenia) oraz w Ameryce, Afryce, Australii, a nawet w regionach tropikalnych [1].

W Chinach i Korei jest powszechnie wykorzystywana jako roślina lecznicza (w postaci herbaty), jak też przyprawa [27]. W Tradycyjnej Medycynie Chińskiej (TCM) bylica roczna była stosowana od wieków w postaci herbaty lub soku jako środek leczący malarię i gorączkę [39]. Natomiast współczesna farmakopea chińska wymienia suszone zioło bylicy rocznej w dawce dziennej 4,5–9 g jako środek leczniczy w przypadku gorączki i malarii [15].

W trakcie badań nad składem bylicy rocznej zidentyfikowano ponad 600 związków czynnych, w tym związki seskwiterpenowe, triterpenowe, flawonoidy czy alkaloidy [48]. Największy potencjał terapeutyczny przypisuje się laktonowi artemizyna [9].

Bylica roczna (i jej ekstrakty) wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwwirusowe (w tym przeciwko wirusom opryszczki i grypy), przeciwgorączkowe oraz przeciwnowotworowe [17,25,39]. Olejek eteryczny pozyskiwany z bylicy rocznej działa ponadto przeciwbakteryjnie – zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych – oraz przeciwgrzybiczo [8].

Dużą wagę przywiązuje się również do działania immunomodulującego (regulującego odpowiedź odpornościową organizmu) artemizyny i jej pochodnych. Wodne ekstrakty z bylicy rocznej obniżały poziom ekspresji białek TLR2 i zmieniały poziom ekspresji białek TLR4, czyli receptorów odgrywających ważną rolę w rozpoznawaniu przez układ odpornościowy patogenów. Zdolność modulowania ekspresji obu białek może pozytywnie wpływać na wygaszanie stanów zapalnych, w przypadku schorzeń autoimmunologicznych i alergicznych [22,50].

Cały czas prowadzone są badania nad kolejnymi możliwościami zastosowania terapeutycznego bylicy rocznej i pozyskanych z niej ekstraktów. Związane jest to m.in. z potencjałem przeciwnowotworowym surowca. Ekstrakt z bylicy (bez wyizolowanej artemizyny) w badaniu in vitro i in vivo hamował żywotność raka piersi, trzustki oraz prostaty [32].

Wyniki badań wskazują na pozytywny wpływ ekstraktów z bylicy rocznej na układ odpornościowy. Przykładowo w badaniu na myszach ekstrakty z liści i nasion wykazały działanie przeciw pasożytnicze oraz spowodowały odpowiedź immunologiczną Th1 (subklasa limfocytów Th, produkująca interferon i biorąca udział w reakcji organizmu na wirusy) [19]. W innym badaniu wykazano natomiast immunostymulującą aktywność frakcji polisacharydów wyizolowanych z bylicy rocznej [52].

Jak wynika z doświadczeń medycyny chińskiej, bylica roczna jest surowcem o dużym stopniu bezpieczeństwa. W celu działania przeciwbólowego lub/i przeciwgorączkowego zalecane jest przyjmowanie 25–30 g suszonego ziele (w formie odwaru) przez 7 dni [49].

Nie zaleca się stosowania bylicy rocznej w okresie ciąży, ponieważ nie ma odpowiednich badań w tym zakresie. Ponadto preparaty na bazie bylicy rocznej mogą wykazywać interakcje z lekami przeciwgrzybiczymi oraz blokującymi kanał wapniowy [21].

W sprzedaży dostępne jest ziele bylicy w formie sypanej oraz preparatów (kapsułki, tabletki) zawierających ekstrakty lub sproszkowane ziele.

## ■ Czosnek – cenne źródło związków siarkowych

Czosnek pospolity (*Alium sativum* L.), znany też pod nazwą „czosnku właściwego”, od setek lat stanowi ważny składnik kuchni śródziemnomorskiej i azjatyckiej. Znany jest również szeroko (także w Polsce) ze swoich właściwości leczniczych.

Już Hipokrates zalecał czosnek jako surowiec leczniczy w chorobach układu oddecho-

wego, a autorzy średniowieczni opisywali czosnek jako środek o działaniu przeciwbaczym i wzmacniającym [33].

W licznych badaniach wykazano znaczącą rolę związków siarkowych, w tym allicyny, stanowiącej produkt rozkładu alliiny (nieczynnej biologicznie pochodnej cysteiny) o specyficznym zapachu [33]. Ponadto do cennych związków czynnych w czosnku zalicza się tioglikozydy (skordyniny A i B), glikozydy, flawonoidy, związki cukrowe oraz olejek zawierający m.in. mieszaninę siarczków allilowych i metylowych, tiosulfiny i enzymy (w tym alliinazę i tyrozynazę) [34]. Badania wykazały antybiotyczne działanie m.in. garlicyny, allicyny i skordyniny [24]. Należy jednak podkreślić, że występująca w nieuszkodzonych strukturach czosnku alliina jest bezwonna i nie ma właściwości antybiotycznych. Dopiero podczas rozdrabniania surowca alliina (pod działaniem enzymu allinazy) ulega transformacji do aktywnej biologicznie i aromatycznej allicyny [36].

Czosnek stymuluje układ odpornościowy, aktywując funkcje makrofagów (komórek żernych pochłaniających i niszczących drobnoustroje), wzbudzając aktywność limfocytów NK (ang. *natural killer*, element systemu odpornościowego) oraz zwiększając produkcję interleukiny-2 (IL-2, cytokina będąca prekursorem komórkowej odpowiedzi odpornościowej) [44].

W zaleconych dawkowaniach (3–4 g lub 1–3 ząbki, ewentualnie tabletki, kapsułki) czosnek może być bezpiecznie stosowany przez dłuższy czas. Przedawkowanie objawia się dolegliwościami ze strony układu pokarmowego oraz obniżeniem ciśnienia krwi. Istnieją doniesienia o nasilaniu działania leków hipoglikemizujących, Przeciwwskazaniami do stosowania czosnku są wrzody żołądka i dwunastnicy oraz ciężkie schorzenia wątroby [21]. Czosnek może stanowić element diety o działaniu prozdrowotnym. W sprzedaży dostępne są tabletki oraz kapsułki zawierające czosnek w formie sproszkowanej lub jego przetwory (np. maceraty olejowe).



## ■ Tymianek – surowiec o działaniu (nie tylko) przeciwbakteryjnym

Tymianek właściwy (inaczej pospolity, *Thymus vulgaris* L.) był stosowany już w starożytności. W papirusie Ebersa wymieniany jest jako surowiec leczniczy, a Dioskorides zalecał odwary z tymianku z miodem jako lek w chorobach płuc [23]. Współcześnie najbardziej znany jest jako skuteczny w działaniu środek wykrztuśny, stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

Ziele tymianku zawiera olejek eteryczny, kwasy fenolowe (w tym rozmarynowy), flawonoidy i triterpeny [36]. Za działanie terapeutyczne odpowiada w głównej mierze olejek eteryczny zawierający tymol, karwakol, borneol, p-cymen, beta-kariofilen, linalol [29]. Według Farmakopei Polskiej VI surowiec musi zawierać nie mniej niż 1% olejku standaryzowanego w zakresie nie mniej niż 20% i nie więcej niż 45% fenoli w przeliczeniu na sumę tymolu i karwakolu [36].

Badania dowodzą, że zarówno wyciągi z tymianku, jak i olejek wykazują silne działanie przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwwirusowe [5,7,46,47].

Doświadczalnie wykazano aktywność olejku tymiankowego wobec takich bakterii Gram-dodatnich – jak *Staphylococcus aureus* czy *Listeria monocytogenes* i bakterii Gram-ujemnych – *Escherichia coli* i *Salmonella typhimurium* oraz różnych szczepów gronkowców i enterokoków [23].

W aptekach dostępny jest czysty olejek eteryczny tymiankowy i preparaty na jego bazie, a ponadto suszone ziele tymianku, syropy pojedyncze lub złożone oraz preparaty w formie tabletek i kapsułek z ekstraktami z tymianku lub sproszkowanym ziołem.

## ■ Czarnuszka - surowiec o szerokim spektrum działania

Czarnuszka siewna (*Nigella sativa* L.) nazywana jest również czarnuszką ogrodową oraz czarnym (lub egipskim) kminkiem [2, 26]. Nasiona czar-

nuszki i olej z nich wyłaczany cieszą się rosnącym powodzeniem.

W składzie nasion czarnuszki wyróżniono olej i olejek eteryczny (zawierający m.in. tymochinon, karwakrol, 4-terpineol i tymol), alkaloidy (w tym nigellinę), saponiny i flawonoidy [4]. Badania wykazały aktywność przeciwdrobnoustrojową nasion czarnuszki i choć mechanizm tego działania nie został wyjaśniony, to przypisuje się go tymochinonowi, który ma potwierdzone właściwości przeciwbakteryjne, szczególnie wobec *Staphylococcus aureus* [6].

Dodatkowo olej z nasion czarnuszki wykazał w badaniu działanie przeciwbakteryjne w stosunku do szczepów *Listeria monocytogenes* w większym stopniu niż gentamycyna [40].

Dowodzono aktywność przeciwgrzybiczą ekstraktu z nasion czarnuszki w odniesieniu m.in. do *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton interdigitale* [2,3]. Badacze wskazują też na możliwość wykorzystania wyizolowanego z nasion tymochinonu przeciwko grzybom drożdżoidalnym [16].

Na mysim modelu wirusa cytomegalii wykazano w badaniach in vivo zahamowanie rozwoju wirusa zarówno w śledzionach, jak i wątrobach badanych zwierząt. Zaobserwowano jednocześnie wzrost poziomu interferonu  $\gamma$  oraz zwiększenie liczby makrofagów i limfocytów Th [45].

Wyniki badań wskazują na zasadność stosowania nasion czarnuszki jako surowca immunostymulującego. Wodne ekstrakty zwiększały proliferację splenocytów (komórek miąższu śledziony), nasilały wydzielanie cytokin oraz hamowały wydzielanie mediatorów stanu zapalnego [13].

W badaniach na myszach wykazano również immunoregulujący wpływ ekstraktów z nasion czarnuszki. Immunizowanym albuminą myszom podano ekstrakty z czarnuszki oraz tymochinon. Spowodowało to spadek liczby komórek tucznych. Nastąpiła również poprawa parametrów immunologicznych związanych z alergią pokarmową [10].

# UWEMBA-PASTILLES®

Naturalne składniki dla zdrowia



supplement diety

## POBUDŹ SWÓJ SYSTEM IMMUNOLOGICZNY DO DZIAŁANIA

### UWEMBA-PASTILLES®:

- Ziołowa mieszanka z bylicą roczną\* oraz cynkiem
- Przynosi korzyść dla naszego organizmu aktywując metabolizm
- Dodaje witalności dzięki mocy ziół
- Pomaga wzmocnić osłabioną odporność organizmu dzięki zawartości cynku
- Wspomaga rekonwalescencję

\*Bylica roczna działanie: przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwmalaryczne, przeciw pasożytnicze, przeciwnowotworowe. Niektóre obserwacje kliniczne wykazują, że zioło prawdopodobnie może być również skuteczne w zwalczaniu krętków boreliozy.

## ■ Rola cynku w procesie budowania odporności

Cynk (Zn) to jeden z podstawowych pierwiastków śladowych ludzkiego organizmu, którego niedobory mogą być związane z niedożywieniem, jak też zaburzeniami wchłaniania tego pierwiastka (konieczna jest w takim przypadku suplementacja cynkiem). Jest niezbędny do prawidłowego rozwoju układu immunologicznego, a jego niedobór powoduje atrofię tkanki limficznej oraz zwiększa ryzyko wystąpienia nabytego niedoboru odporności [38].

Ponadto niedobory cynku zaburzają funkcjonowanie komórek odpornościowych, w tym limfocytów T, osłabiają aktywność komórek NK oraz zdolność makrofagów do fagocytozy [18,43].

Badania i obserwacje dowodzą, że suplementacja w połączeniu z optymalnym spożyciem produktów bogatych w cynk (ciemne pieczywo, kasza gryczana, sery podpuszczkowe, wątroba) reguluje właściwą odpowiedź immunologiczną organizmu oraz zmniejsza ryzyko infekcji [35].

Należy przy tym podkreślić, że dawka cynku wykazująca działanie immunostymulujące nie została precyzyjnie określona. Z tego powodu farmakologiczne dawki cynku powinny być ustalone w odniesieniu do zawartości cynku w surowicy (nie powinna przekraczać 30  $\mu\text{mol/L}$ ), ponieważ jego nadmierne stężenie może – paradoksalnie – działać immunosupresyjnie poprzez hamowanie funkcji limfocytów [11,12].

## ■ Podsumowanie

Układ odpornościowy (immunologiczny) jest wyspecjalizowanym zespołem procesów biochemicznych, którego celem jest rozpoznawanie i likwidowanie czynników obcych i szkodliwych dla organizmu.

Wybrane surowce zielarskie wykazują zdolność immunostymulacji, czyli pobudzania układu odpornościowego. Mogą również wspomagać procesy odpornościowe poprzez działanie przeciwwirusowe i przeciwbakteryjne.

Surowce te są nie tylko znane i stosowane w medycynie ludowej od setek lat, ale dzięki badaniom coraz lepiej rozpoznany jest mechanizm ich działania. Dzięki temu mogą stanowić zarówno element profilaktyki, jak i zasadniczej terapii.

Nadesłano: 16-11-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

### Piśmiennictwo:

1. Alesaeidi S., Miraj S. A.. Systematic Review of Anti-Malarial Properties, Immunosuppressive Properties, Anti-Inflammatory Properties, and Anti-Cancer Properties of Artemisia Annua. *Electron. Physician* 2016;8:3150–3155.
2. Al-Jabre S, et al. Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, inhibited *Aspergillus niger*. *Pak. J. Med. Res.* 2003;42(3):102-4.
3. Aljabre S.H., Randhawa M.A., Akhtar N., et al. Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone. *J. Ethnopharmacol.* 2005;101(1-3):116-9.
4. Al-Jassir M. S. Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chem.* 1992;45:239-42.
5. Ambroziak M., Stanowska M., Sikorska-Zimny K. Tymianek roślinia o wielu zastosowaniach. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 2020;1(4):115-126.
6. Bakathir H. A., Abbas N. A. Detection of the antibacterial effect of *Nigella sativa* ground seeds with water. *Afr. J. Tradit. Compl. Altern. Med.* 2011;8:159-64.
7. Bhattaram V.A., Graefe U., Kohler C., et al. Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. *Phytomed* 2002;9(Suppl 3):1-9.
8. Bilia AR, et al. Essential oil of *Artemisia annua* L.: an extraordinary component with numerous antimicrobial properties. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014:159819.
9. Castilho, P.C., Gouveia, S.C., Rodrigues, A.I. Quantification of Artemisinin in *Artemisia Annua* Extracts by <sup>1</sup>H-NMR. *Phytochem. Anal.* 2008;19:329–334.
10. Duncker S. C., Philippe D., Martin-Paschoud C. et al. *Nigella sativa* (Black Cumin) seed extract alleviates symptoms of allergic diarrhea in mice, involving opioid receptors. *PLoS One* 2012;7(6):e398841.
11. Dymarska E i wsp. Naturalne modyfikatory odpowiedzi immunologicznej. *Probl Hig Epidemiol.* 2016;97(4):297-307.
12. Dymarska E., Grochowalska A., Krauss H. Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulatoryjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin i składników mineralnych oraz przeciwutleniaczy. *Nowiny Lekarskie* 2013;82(3):222–231
13. Ghonime M., Eldomany R., Abdelaziz A., et al. Evaluation of immunomodulatory effect of three herbal plants growing in Egypt. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2011;33(1):141-5.
14. Gołąb J. i wsp. *Immunologia*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007: 1-20.
15. Gupta, P.C., et al. In Vitro Antibacterial Activity of *Artemisia Annua* Linn. Growing in India. *Int. J. Green Pharm.* 2009:255-8.
16. Halamova K., Kokoska L., Flesar J., et al. In vitro antifungal effect of black cumin seed quinones against dairy spoilage yeasts at different acidity levels. *J. Food Prot.* 2010;73(12):2291-5.
17. Ho, W.E., Peh, H.Y., Chan, T.K., Wong, W.S.F. Artemisinin: Pharmacological Actions beyond Anti-Malarial. *Pharmacol. Ther.* 2014;142:126–139.
18. Ibs K.L., Rink L. Zinc – Altered Immune Function. *J Nutr* 2003;133:1452-1456.
19. Islamuddin M, et al. Th1-biased immunomodulation and therapeutic potential of *Artemisia annua* in murine visceral leishmaniasis. *PLoS neglected tropical diseases* 2015;9(1):e3321.
20. Kaczmarczyk-Sedlak I., Ciołkowski A. Ziola w medycynie. Choroby układu oddechowego. Warszawa: Wydawnictwo PZWL, 2017: 14.
21. Kaczmarczyk-Sedlak I., Skotnicki Z. Leksykon naturalnych surowców leczniczych. Kraków: Wydawnictwo Zielone, 2018: 29-30, 39.
22. Kawai, T., Akira, S. The Roles of TLRs, RLRs and NLRs in Pathogen Recognition. *Int. Immunol.* 2009;21:317-337.
23. Kędzia A. i wsp. Aktywność olejku tymiankowego (*Oleum Thymi*) wobec bakterii tlenowych. *Postępy Fitoterapii*, 2012;2:67-71.

24. Kędzia A. Działanie oleju czosnkowego na bakterie beztlenowe wyodrębnione z jamy ustnej i górnych dróg oddechowych. *Postępy Fitoterapii* 2000;1:28-31.
25. Kędzia A., *et al.* Wrażliwość na olejek tymiankowy (*Oleum Thymi*) bakterii mikroaeroofilnych wyizolowanych z zakażeń jamy ustnej. *Postępy Fitoterapii* 2013;3:159-162.
26. Khare C.P. *Indian medicinal plants. A illustrated Dictionary.* Berlin: Springer Science + Business Media. 2007: 439-440.
27. Ko, Y.S., *et al.* Polyphenols from *Artemisia Annua* L Inhibit Adhesion and EMT of Highly Metastatic Breast Cancer Cells MDA-MB-231. *Phytother. Res.* 2016;30:1180-1188.
28. Kowalska K., Olejnik A. Rozmaryn – roślina zielarska o potencjale terapeutycznym. *Postępy Fitoterapii* 2010;2:114-122.
29. Koźmińska A., Kałużny K. Właściwości lecznicze wybranych gatunków z rodzaju *Thymus*. W: *Zagadnienia aktualnie poruszane przez młodych naukowców 2.* Kraków, Wydawnictwo Creativtime 2015;(1):98-100.
30. Książek J. Żywność a odporność, *Nowa Pediatria* 2002;3:204-208.
31. Kuchar E. Zakażenia i układ odpornościowy u dzieci. *Prakt Lek* 2013;91:14.
32. Lang, S.J., *et al.* Antitumor Activity of an *Artemisia Annua* Herbal Preparation and Identification of Active Ingredients. *Phytomedicine* 2019 Sep;62:152962.
33. Lutomski J. Fascynacja czosnkiem – wczoraj i dziś. *Postępy Fitoterapii* 2001;1:7-14.
34. Lutomski J. Components and biological properties of some *Allium* species. Poznań, Inst. Med. Plants, 1987.
35. Ławniczek-Wałczyk A., Orysiak J., Stobnicka-Kupiec A. Wspomaganie diety układu odpornościowego w walce z infekcją. *Bezpieczeństwo pracy: nauka i praktyka* 2020;6: 12-16.
36. Maławska I. (red.). *Farmakognozja*, Poznań: Wydawnictwo UM, 2008: 68-70, 330-332.
37. Mirek Z. i wsp. Flowering plants and pteridophytes of Poland. A checklist. Krytyczna lista roślin naczyniowych Polski. Instytut Botaniki PAN im. Władysława Szafera w Krakowie, 2002.
38. Mońka I., Wiechula D. Znaczenie cynku dla organizmu ludzkiego w aspekcie suplementacji tego pierwiastka. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2017;71:314-325.
39. Mueller, M.S., *et al.* The Potential of *Artemisia Annua* L. as a Locally Produced Remedy for Malaria in the Tropics: Agricultural, Chemical and Clinical Aspects. *J. Ethnopharmacol.* 2000;73:487-493.
40. Nair M. K. M., Vasudevan P., Venkitanarayanan K. Antibacterial effect of black seed oil on *Listeria monocytogenes*. *Food Cont.* 2005;16:395-8.
41. Paśnik J. Sposoby immunostymulacji u dzieci z nawracającymi zakażeniami dróg oddechowych. W: *Medycyna biologiczna, październik – grudzień 2012; zeszyt 4:* 94-100.
42. Ptak W., Ptak M., Szczepanik M. *Podstawy immunologii.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008, s:18-24.
43. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2007;28(1):1-4.
44. Różański H. Naturalne metody podnoszenia odporności na infekcje. *Immunożywność. Herbalism* 2021;(7):153-174
45. Salem M.L., Hossain M.S. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol* 2000;22:729-40.
46. Sartoratto A, *et al.* Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Braz J Microbiol* 2004;36:275-80.
47. Segvic Klaric M., *et al.* Antifungal activity of thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil and thymol against moulds from damp dwellings. *Lett Appl Microbiol* 2007 Jan;44(1):36-42.
48. Van der Kooy, F., Sullivan. S. E. The Complexity of Medicinal Plants: The Traditional *Artemisia Annua* Formulation, Current Status and Future Perspectives. *J. Ethnopharmacol.* 2013 Oct 28 150(1):1-13.
49. WHO monograph on good agricultural and collection practices (GACP) for *Artemisia annua* L. World Health Organization 2006.
50. Wojtkowiak-Giera, A. i wsp. Influence of *Artemisia Annua* L. on Toll-like Receptor Expression in Brain of Mice Infected with *Acanthamoeba* Sp. Exp. Parasitol. 2018 Feb;185:17-22.
51. Zapala Ł., Lasek W. Naturalne immunostymulatory egzogenne. *Postępy Biologii Komórki* 2007;34(3):581.594.
52. Zhang L, *et al.* Structural Characterization and In Vitro Antioxidant and Immunomodulatory Activities of Polysaccharide Fractions Isolated from *Artemisia annua* L. *Molecules* 2022; 27(11):3643.

## Jesteśmy wydawnictwem medycznym publikującym recenzowane monografie naukowe

Wykaz – MEiN 80 pkt. • ID 41600

WYDAWNICTWO  
**MEDYK**  
Sp. z o.o.

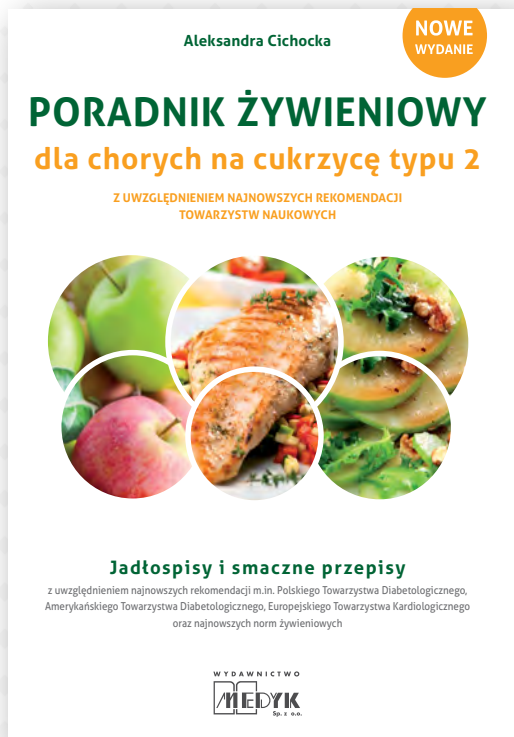
Zapraszamy do nadsyłania prac:  
**redakcja@medyk.com.pl**





# NOWOŚCI

Aleksandra Cichocka



Czytelnicy znajdą w książce praktyczne wskazówki do wykorzystania w codziennym życiu. Pokazano, które produkty warto wybierać, a które ograniczać, jak gotować smacznie, a jednocześnie z korzyścią dla zdrowia osób z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi.

Dieta w cukrzycy typu 2 pomaga unormować stężenie glukozy we krwi, zmniejszyć ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i innych powikłań cukrzycy. Książka zawiera 14 jadłospisów wraz z podaniem wartości kalorycznej i zawartości wymienników węglowodanowych (WW).

Z KODEM:  
**MEDYKOK**  
TANIEJ!

Zapraszamy do naszej księgarni  
[www.sklep.medyk.com.pl](http://www.sklep.medyk.com.pl)



Więcej informacji: tel. 22 666 43 32;  
801 55 45 42 | [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)  
(linia ulgowa)

## Dokąd zmierza polska neurologia?



Przeciwciała monoklonalne, terapie genowe, pobudzanie neuroregeneracji, czy szukanie nowych wskazań dla istniejących już leków – to tylko kilka z bardzo obiecujących

kierunków rozwoju współczesnej neurologii. W ciągu ostatnich kilkunastu lat neurologia zmieniła się ze specjalizacji głównie diagnostycznej w dziedzinę, w której możliwe jest nowoczesne, wysoce innowacyjne, skuteczne leczenie pacjentów. Aby móc w pełni korzystać z najnowszych zdobyczy medycyny w zakresie leczenia chorób układu nerwowego, konieczne są pilne zmiany systemowe dotyczące organizacji opieki neurologicznej w Polsce. W kończącym się roku jubileuszu 90-lecia powołania Polskiego Towarzystwa Neurologicznego apel ten powtarzany był wielokrotnie – podkreśla prof. **Konrad Rejda**, kierownik Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN).

### Przełomowe terapie w neurologii

Jedną z grup innowacyjnych leków, stosowanych obecnie w neurologii, są przeciwciała monoklonalne (mAb). Są one wykorzystywane w leczeniu takich chorób jak: SM (stwardnienie rozsiane), NMOSD (czyli spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego, *neuromyelitis optica spectrum disorders*), miastenia czy migrena przewlekła. Ogromne nadzieje związane są z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych u pacjentów z chorobą Alzheimera oraz chorobą Parkinsona – obecnie trwają badania kliniczne z tymi lekami. Wynalezienie skutecznych leków dla osób chorujących na chorobę Alzheimera i chorobę Parkinsona to wielka potrzeba medyczna i społeczna, gdyż

coraz więcej osób boryka się z tymi schorzeniami, chorują coraz młodszy, a efektywnych leków brakuje.

Niezwykły przełom w leczeniu chorób neurologicznych związany jest także z wprowadzeniem terapii genowych, czyli takich, które naprawiają dysfunkcje określonych genów, odpowiedzialne za powstawanie chorób. Przykładem zastosowania w neurologii terapii wpływających na genom jest leczenie SMA (rdzeniowego zaniku mięśni). Obecnie do leczenia SMA zarejestrowane są trzy terapie – wszystkie są dostępne i refundowane w Polsce w ramach programu lekowego. Jedną z tych terapii polega na dostarczeniu do organizmu pacjenta prawidłowego genu w miejsce genu uszkodzonego. Dwie pozostałe terapie aktywują tzw. gen zapasowy obecny w organizmie każdego człowieka po to, aby u osoby chorej przejął on funkcję genu uszkodzonego. W programie lekowym leczona jest już zdecydowana większość z prawie 1200 polskich pacjentów z SMA. Do terapii kwalifikowane są zarówno dzieci z rdzeniowym zanikiem mięśni (w tym również te najmłodsze, u których chorobę rozpoznano dzięki badaniom przesiewowym noworodków), jak i dorośli pacjenci. Warto wiedzieć, że w Polsce są pacjenci z SMA, którzy rozpoczęli leczenie w wieku ponad 60 lat!

*– Możliwość leczenia poprzez wpływanie na geny jest nową i fascynującą drogą rozwoju neurologii. Aby z tego innowacyjnego leczenia mogli skorzystać wszyscy pacjenci, nie wystarczy refundacja leków – niezbędny jest wzrost nakładów na obsługę programów lekowych oraz inwestycje w kadry lekarskie, pielęgniarskie i pomocnicze w neurologii. Aby móc w pełni korzystać z najnowszych zdobyczy medycyny w zakresie leczenia chorób układu nerwowego, konieczne są pilne zmiany systemowe dotyczące organizacji opieki neurologicznej w Polsce. O uporządkowanie systemu organizacji i finansowania nowoczesnych metod diagnostyki i leczenia od lat zabiega Polskie Towarzystwo Neurologiczne – mówi prof. dr hab. n. med. **Alina***

**Kułakowska** z Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, prezes-elekt PTN.

### **Modyfikacje i nowe wskazania „starych” leków**

– *Jeśli chodzi o modyfikowanie i tworzenie pochodnych od wcześniej istniejących leków po to, żeby uzyskać leki o większej skuteczności działania, doskonałym przykładem jest leczenia padaczki. Natomiast dla repozycjonowania leków, czyli szukania nowych wskazań do ich zastosowania, przykładów mamy całe mnóstwo. (...) Leki o znanym już mechanizmie działania i profilu bezpieczeństwa przechodzą przez skróconą ścieżkę badań klinicznych i szybciej uzyskują rejestrację do zastosowania u pacjentów. Przykładem jest stwardnienie rozsiane, w leczeniu którego obecnie są wykorzystywane z powodzeniem leki wcześniej stosowane w onkologii, hematologii, czy reumatologii. Co ciekawe, te same leki mają jeszcze „dalsze życie” i obecnie są badane w leczeniu m.in. miastonii, udarów mózgu, neuroinfekcji, czy chorób neurozwyrodnieniowych. Badania nad repozycjonowaniem leków prowadzone są także w Polsce – przykładowo obecnie w czterech ośrodkach w Polsce prowadzone jest, pierwsze na świecie, podwójnie zaślepione badanie kliniczne dotyczące zastosowania kładrybiny (czyli leku na SM) w leczeniu miastonii rzekomoporaźnej. Jest to badanie kliniczne niekomercyjne, którego sponsorem jest Uniwersytet Medyczny w Lublinie, a instytucją finansującą Agencja Badań Medycznych – mówi prof. dr hab. n. med. Konrad Rejdak, twórca nowej metody leczenia.*

### **Neurogeneza w dorosłych mózgach**

Wciąż ogromnym wyzwaniem dla naukowców pozostaje regeneracja układu nerwowego, czyli odwracanie uszkodzeń spowodowanych przez chorobę, zanim została ona zdiagnozowana i włączone zostało leczenie. Jeszcze jakiś czas

temu uważano, że nowe komórki nerwowe powstają wyłącznie w życiu płodowym. Dziś wiemy, że neurogeneza, czyli tworzenie nowych neuronów, zachodzi również u osób dorosłych, nawet tych w starszym wieku, choć w znacznie mniejszym zakresie niż podczas życia płodowego. Proces neurogenezy wieku dorosłego można jednak pobudzać i takie próby są obecnie podejmowane przez naukowców, m.in. z zastosowaniem różnych czynników odżywczych, poprzez przeszczepy komórek macierzystych, czy „prereprogramowanie” komórek mózgowych. Badanie te wzbudzają duże nadzieje m.in. w leczeniu choroby Alzheimera, udaru mózgu, depresji, czy uszkodzeń mózgu związanych z urazami. To są obecnie największe wyzwania naukowe w neurologii.

### **Czas na zmiany systemowe**

Kończący się rok 2023 był dla Polskiego Towarzystwa Neurologicznego rokiem jubileuszowym, w którym świętowano 90-lecie jego istnienia. Była to okazja nie tylko do przypomnienia historii i dotychczasowych dokonań Towarzystwa, ale przede wszystkim do spojrzenia w przyszłość i zastanowienia się, co należy zmienić i w jakim kierunku iść, aby w pełni wykorzystać osiągnięcia współczesnej medycyny i poprawić sytuację polskich pacjentów z chorobami układu nerwowego, a także warunki pracy personelu medycznego. Najważniejsze wyzwania zaprezentowano w Dekalogu Potrzeb Polskiej Neurologii.

– *Cieszymy się, że jeden z punktów naszego Dekalogu został już zrealizowany i neurologia od lipca tego roku jest specjalizacją priorytetową. Liczymy, że w 2024 r. uda się nam, we współpracy z Krajową Radą ds. Neurologii, konsultantem krajowym, Ministerstwem Zdrowia i Narodowym Funduszem Zdrowia, zrealizować pozostałe postulaty – podkreśla prof. Konrad Rejdak.*

Źródło: informacja prasowa  
Polskiego Towarzystwa Neurologicznego

# Zastosowanie połączenia sumatriptanu z naproksenem w leczeniu migreny

## The use of the combination of sumatriptan with naproxen in migraine treatment



### dr n. med. Robert Kuthan

Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Medyczny. Collegium Medicum, Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego

ORCID: 0000-0002-9680-1632

Nr art. GP.202305.03 © P

■ **Słowa kluczowe:** migrena, epidemiologia, sumatriptan, naproksen.

■ **Streszczenie:** Migrena to powszechne schorzenie występujące na całym świecie, dotykające zarówno osób dorosłych, młodzieży, jak i dzieci. Jest to zaburzenie neurologiczne charakteryzujące się napadami bólu głowy, którym często towarzyszy nadwrażliwość na różne bodźce środowiskowe, takie jak światło, dźwięki czy zapachy. Skuteczne leczenie migreny obejmuje zastosowanie farmakologicznych środków z grupy tryptanów, leków przeciwbólowych oraz wsparcie psychologiczne, rehabilitację i inne metody, na przykład akupunkturę. Migrena istotnie wpływa na jakość życia pacjentów, oddziałuje również na członków rodziny oraz współpracowników, jak też na efektywność pracy. W artykule przedstawiono zarys epidemiologii migreny w Polsce i na świecie oraz omówiono miejsce sumatriptanu z naproksenem w terapii migreny.

■ **Keywords:** migraine, epidemiology, sumatriptan, naproxen.

■ **Abstract:** Migraine is a common condition occurring worldwide, affecting adults, adolescents, and even children. It is a neurological disorder characterized by episodes of headache often accompanied by sensitivity to various environmental stimuli such as light, sound, and odors. Effective migraine treatment includes the use of pharmacological agents from the triptan group, pain-relief medications, as well as psychological support, rehabilitation, and other methods such as acupuncture. Migraine significantly impacts the patient's quality of life and also affects family members and colleagues, influencing work efficiency. The article outlines the epidemiology of migraine in Poland and worldwide, as well as discusses the role of sumatriptan with naproxen in migraine therapy.

## ■ Wprowadzenie

Migrena to schorzenie neurologiczne charakteryzujące się nawracającymi, intensywnymi bólami głowy, często występującymi w towarzystwie innych objawów, takich jak nadwrażliwość na światło, dźwięki czy zapachy. Te bóle głowy mogą być uciążliwe i zazwyczaj towarzyszą im nudności, a czasami także wymioty. Mogą utrzymywać się od kilku godzin do kilku dni i znacząco wpływać na codzienne życie pacjentów oraz ich rodzin. Migreny mają różne czynniki wyzwalające, m.in. zmiany hormonalne, niektóre pokarmy, stres oraz bodźce sensoryczne. Leczenie często obejmuje stosowanie leków zmniejsza-

jących objawy i zapobiegających kolejnym atakom, a także zmiany stylu życia oraz identyfikowanie wyzwalaczy w celu minimalizacji ich wpływu na występowanie bólów głowy.

## ■ Epidemiologia

Szacuje się (dane z 2017 r.), że migrena dotyczy 11,6% populacji światowej, w tym w Europie 9,7%, w Afryce 10,4%, w Azji 10,1%, w Ameryce Północnej 9,7% oraz 16,4% populacji Środkowej i Południowej Ameryki [1]. Występowanie migreny jest bardzo zróżnicowane geograficznie, jak wynika z danych, obecnie w Europie migrena występuje u ok. 41 mln dorosłych [2].



W 2019 r. globalny, standaryzowany pod względem wieku wskaźnik chorobowości u kobiet i mężczyzn wyniósł, odpowiednio, 17 902,5 i 10 337,6 na 100 000 populacji [3].

W Polsce, podobnie jak na świecie, z powodu migreny cierpią głównie kobiety. Dane epidemiologiczne dotyczące występowania migreny w naszym kraju są stosunkowo ograniczone. Z danych zawartych w raporcie „Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i ochrony zdrowia” [4] wynika, że w Polsce jest ok. 3 mln 600 tys. osób cierpiących na migrenę (tj. u których spełnione są wszystkie kryteria diagnostyczne). Uwzględniając pacjentów, u których możliwe jest prawdopodobne rozpoznanie migreny, liczba ta przekracza 8 mln 100 tys.

Najnowsze badanie „Migrena w Polsce – ogólnopolskie badanie przekrojowe” autorstwa Marty Waliszewskiej-Prosół i wsp. [5] zostało przeprowadzone w okresie od sierpnia 2021 r. do czerwca 2022 r. wśród pacjentów z migreną. W badaniu ankietowym z udziałem 3225 osób w wieku od 13 do 80 lat (średnia wieku 38,9; 87,1% kobiet) uzyskano dane dotyczące objawów, sposobów postępowania, schematów leczenia, jakości życia i cech socjodemograficznych polskiej kohorty pacjentów z migreną.

Spośród ankietowanych 1679 (52,7%) uczestników spełniło kryteria diagnostyczne migreny bez aury zgodnie z międzynarodową klasyfikacją zaburzeń związanych z bólem głowy (International Classification of Headache Disorders – ICHD-3), u 88,3% ankietowanych diagnoza została potwierdzona przez lekarza, 93,6% pacjentów konsultowało swoje bóle głowy z neurologiem (83,4% osób) oraz lekarzami podstawowej opieki zdrowotnej (82,9%). Wykazano, że liczba dni z bólami głowy w ciągu miesiąca wyniosła średnio 4,7. Aż 47,8% uczestników doświadczało co najmniej czterech dni z migreną w miesiącu. Badanie wykazało ponadto, że 92,5% osób aktualnie stosuje jakieś formy leczenia, chociaż zaledwie 11,5% jego uczestników przyjmowało leki zapobiegawcze.

Najczęstszymi współistniejącymi schorzeniami były: przewlekły nieżyt nosa (37,1%), alergie (35,9%) i niskie ciśnienie krwi (26,9%). Lęk oraz depresja wstępowały, odpowiednio, u 20,4% i 21,3% uczestników badania.

Autorzy badania we wnioskach stwierdzili m.in., że:

- osoby z migreną w Polsce borykają się z podobnymi trudnościami jak ich odpowiednicy w innych krajach;
- pomimo względnie dużego dostępu do konsultacji z neurologami i dokładnych diagnoz, migrena wciąż stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne.

### ■ Wpływ migreny na życie partnerów

W przypadku migreny, jak w każdym innym schorzeniu, skutki jej występowania nie są ograniczone jedynie do pacjenta, który doświadcza silnego bólu, ale również istotnie wpływają na osoby z najbliższego otoczenia: współmałżonków, partnerów, dzieci.

Fernandez-Bejmejo i wsp. [6] przeprowadzili badania ankietowe z udziałem 155 osób – partnerów osób leczonych w 5 szpitalach trzeciego stopnia referencyjności w Hiszpanii. W kwestionariuszu uczestnicy udzielali odpowiedzi, które pozwoliły na ocenę wpływu migreny na relacje emocjonalne pomiędzy partnerami, relacje z dziećmi, relacje ze znajomymi oraz na pracę. Uczestnikami badania byli głównie mężczyźni (86,5%), co nie jest szczególnie zaskakujące, biorąc pod uwagę fakt, że z powodu migreny leczą się przede wszystkim kobiety. Główne zaobserwowane następstwa migreny partnera, wyrażone przez 77,9% uczestników badania to *zmiana własnego trybu życia jako następstwa ataków migreny*; 63,2% deklaroowało *znaczny wzrost obowiązków domowych*, aż 75,5% stwierdziło, że *związek z partnerem byłby lepszy, gdyby nie migrena*.

Wyniki te jednoznacznie wskazują, choć na podstawie małej liczby uczestników, że migrena wywiera także negatywny wpływ na życie rodzinne pacjentów z migreną. Uczestnicy badania

# Frimig<sup>®</sup> Duo

Sumatriptan 85 mg/naproxen 500 mg

# SUMATRIPTAN NAPROKSEN

**UNIKALNE  
POŁĄCZENIE DWÓCH  
SUBSTANCJI  
SKUTECZNIE UWALNIA  
OD MIGRENY<sup>1</sup>**

**Sumatriptan 85 mg  
+ naproksen 500 mg**

**Zamyka  
drogę migrenie**



**ORION  
PHARMA**

85/500

**9** tabletek

FMD/2023/08/11





wskazywali również, że przez migrenę są bardziej zdystansowani w stosunku do partnera (31,5%), częściej występują sytuacje konfliktowe (kłótnie) – 33,8%, a nawet obniżona jest wiara w partnera z migreną – 8,2%. Ankietowani deklarowali też, że migrena partnera wpływa istotnie na relacje rodziców i dzieci. W tym aspekcie to głównie obawa, że w przyszłości u dziecka może wystąpić migrena (61,4% ankietowanych), a także mniejsze zaufanie dzieci do pacjenta z powodu migreny.

W odniesieniu do wpływu migreny na życie towarzyskie i zawodowe badanie wykazało, że w odniesieniu do 72,8% ankietowanych ataki migrenowe były przyczyną zmiany planów – odwołania spotkań ze znajomymi i przyjaciółmi. Ograniczenie życia towarzyskiego z powodu choroby istotnie wpływa na jakość życia i psychikę zarówno pacjentów, jak i ich partnerów. W opinii biorących udział w badaniu migrena partnera w niewielkim stopniu wpływała na pogorszenie ich aktywności zawodowej (8,1%), konieczność zmiany pracy (3,2%). Zdecydowanie częściej (17,2% ankietowanych) ataki migreny wpływały na trudności w łączeniu życia zawodowego i emocjonalnego/miłosnego. U ankietowanych stwierdzono również ponad dwukrotnie większe nasilenie umiarkowanie silnego lęku niż w całej populacji hiszpańskiej.

## ■ Leczenie migreny

Leczenie migreny jest trudne, długotrwałe, obejmuje zarówno leczenie profilaktyczne, mające na celu zapobieganie wystąpieniu napadów migrenowych, jak i leczenie doraźne, którego celem jest szybkie przerwanie bólu i doprowadzenie do ustąpienia innych objawów napadu migreny. Ponadto leczenie doraźne ma na celu trwałe przerwanie bólu, umożliwienie pacjentom powrót do funkcjonowania przed napadem, zminimalizowanie potrzeby przyjmowania ponownej dawki leku oraz ograniczenie konieczności korzystania z pomocy lekarskiej w trybie ostrodyżurowym.

Kluczowym dla skuteczności leczenia doraźnego napadu migreny jest właściwy dobór

leków, bazujący na nasileniu dolegliwości bólowych. Zgodnie z rekomendacjami „Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego” [7] nasilenie bólu może zostać określone za pomocą czterostopniowej skali: 0 – bez bólu, 1 – ból łagodny, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny lub za pomocą wizualnej skali analogowej (*Visual Analogue Scale* – VAS), w której 0 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do zniesienia).

W przypadku napadów migrenowych cechujących się bólem o łagodnym i umiarkowanym nasileniu zastosowanie mają **leki przeciwbólowe** oraz **niesteroidowe leki przeciwzapalne**, m.in. paracetamol, kwas acetylosalicylowy, naproksen, diklofenak, ibuprofen.

Ponieważ u wielu pacjentów wymienione leki nie dają zadowalających efektów, głównie z uwagi na nasilenie bólu migrenowego, zastosowanie znajdują leki z grupy **tryptanów**, będące złotym standardem leczenia napadów migreny.

W leczeniu napadów migrenowych oraz w ograniczeniu ryzyka nawrotowości ataku zastosowanie ma także połączenie NLPZ z tryptanem. Liczne badania [8,9] oraz przeglądy systematyczne [10,11] wykazały bardzo wysoką skuteczność **połączenia naproksenu z sumatryptanem**, które zmniejsza ryzyko ponownego wystąpienia migreny po zastosowaniu pojedynczej dawki tryptanów.

Sumatryptan z naproksemem to stała kombinacja dwóch składników: agonisty receptora serotoninowego 5-HT<sub>1B/1D</sub> (sumatryptanu, 85 mg) oraz niesteroidowego leku przeciwzapalnego (naproksenu, 500 mg). W USA to połączenie substancji czynnych w postaci jednej tabletki zostało zatwierdzone do leczenia migreny z lub bez aury u nastolatków i dorosłych. W randomizowanym badaniu fazy 3, przeprowadzonym z udziałem nastoletnich pacjentów, uzyskano efekt eliminacji bólu do 2 godzin od przyjęcia leku, a także redukcję nadwrażliwości na dźwięki, światło

oraz występowania nudności. Ponadto w obserwacjach długoterminowych odnotowano poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (*health-related quality of life*, HR-QOL) [12,13].

Podobnie wysoką skuteczność leczenia wykazano wśród pacjentów dorosłych. Stwierdzono również, że podanie dwóch substancji czynnych w postaci jednej tabletki było skuteczniejsze niż pojedyncze składniki pod względem utrzymania (2–24 godz.) stanu wolnego od bólu [14].

Bardzo istotnym zagadnieniem, mającym wprost przełożenie na skuteczność terapeutyczną, jest technologia leku łączącego sumatryptan z naproksestem.

Tradycyjne leki w postaci tabletek ulegają rozpadowi i uwolnieniu substancji czynnej w żołądku, m.in. dzięki jego motoryce. U pacjentów z migreną zaburzenia motoryki żołądka są dość częste, co może doprowadzać do obniżenia tempa wchłaniania sumatryptanu. Opracowano szybko rozpraszającą formę tabletek sumatryptanu (o nazwach handlowych RT w USA, RADIS w Wielkiej Brytanii i DF w Kanadzie), aby poprawić wchłanianie, dostarczenie i skuteczność. W przypadku technologii RT, wykorzystanej dla opracowania połączenia sumatryptanu z naproksestem, w formule tabletki laktozę zastąpiono zasadowymi substancjami pomocniczymi (dwuwęglanem wapnia i węglanem sodu), które reagują z kwasem żołądkowym i przyczyniają się do aktywnego rozpraszania. Dodatkowo w formule leku występuje kroskarmeloza sodowa, będąca wewnątrznie usieciowaną solą sodową karboksymetylocelulozy. Jej usieciowanie sprawia, że jest substancją nierozpuszczalną, hydrofilową, silnie absorbującą wodę, dzięki czemu łatwo pęcznieje i przyczynia się do dezintegracji tabletki. W próbie *in vitro* szybko rozpuszczającej się tabletki sumatryptanu stwierdzono, że tempo rozpuszczania jest cztery do pięciu razy większe niż w przypadku tradycyjnej tabletki [15,16].

Dzięki zastosowaniu nowoczesnej technologii uwalniania substancji czynnej sumatryptan szybciej się rozpuszcza i wchłania, co skraca

czas do wystąpienia działania leku. To oznacza, że pacjenci odczuwają ulgę szybciej niż po zastosowaniu samego tryptanu. Dodatkowo dzięki połączeniu dwóch substancji w jednej tabletkie sumatryptan działa szybciej, a naproksten dłużej, co zapewnia trwalszy efekt leku.

Co ważne, mimo mniejszej dawki w połączeniu (85 mg sumatryptanu z 500 mg naproksestem), efekt jest równie skuteczny jak w przypadku standardowej dawki 100 mg sumatryptanu. To oznacza, że pomimo mniejszej ilości substancji, lek nadal osiąga porównywalne stężenia [16,17]. Badania wykazują również, że przyjęcie tej kombinacji leków zmniejsza ryzyko powrotu bólu w ciągu dwóch godzin w porównaniu z zastosowaniem obu substancji osobno [10].

## ■ Podsumowanie

Leczenie migreny z zastosowaniem sumatryptanu z naproksestem, w postaci leku złożonego, jest nowoczesną formą terapii, przynoszącą szybką ulgę pacjentom w łagodzeniu napadów migrenowych oraz eliminacji nadwrażliwości na bodźce środowiskowe. Połączenie sumatryptanu z naproksestem oparte na zaawansowanej technologii uwalniania substancji gwarantuje szybsze i trwalsze działanie leku w leczeniu migreny, co jest kluczowe dla pacjentów potrzebujących natychmiastowej ulgi.

Nadesłano: 06-12-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

### Piśmiennictwo:

1. Woldeamanuel YW, & Cowan R.P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*. 2017;372:307-315. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>.
2. Migraine's in Europe and their adverse prevalence in women. <https://www.theparliamentmagazine.eu/news/article/migraines-in-europe-and-their-adverse-prevalence-in-women>.
3. Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, Mansournia MA, Khodayari MT, Sullman MJM. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain*. 2022;163(2):e293-e309. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002275>.
4. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa 2019. <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf> (March 1, 2021).
5. Waliszewska-Prosol M, Straburzyńska M, Czapińska-Ciepiela EK, Nowaczewska M, Gryglas-Dworak A, & Budrewicz S. Migraine symptoms, healthcare resources utilization and disease burden in a large Polish migraine cohort: Results from 'Migraine in Poland'-a nation-

- wide cross-sectional survey. The journal of headache and pain. 2023;24(1):40. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01575-4>.
6. Fernández-Bermejo E, Planchuelo-Gómez Á, Quintas S, Gonzalez-Martinez A, García-Azorín, D, Sierra-Mencia Á, et al. Evaluation of the burden of migraine on the partner's lifestyle. Neurologia. 2023 Jun 30;S2173-5808(23)00036-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.06.001>.
  7. Stępień A, Kozubski W, Roźniński J, Domitrz I. Ból. 2020;21(2):11-30. doi: 10.5604/01.3001.0014.4591.
  8. Bishop J, Becerra L, Barmettler G, Chang PC, Kainz V, Burstein R, et al. Modulation of brain networks by sumatriptan-naproxen in the inflammatory soup migraine model. Pain. 2019;160(9):2161-2171. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001583>.
  9. Calhoun AH, & Ford S. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of early-intervention with sumatriptan 85/naproxen sodium 500 in (truly) episodic migraine: what's neck pain got to do with it? Postgraduate medicine. 2014;126(2):86-90. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.03.2743>.
  10. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD008541. doi: 10.1002/14651858.CD008541.pub3.
  11. Richer L, Billingham L, Linsdell MA, Russell K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;4(4):CD005220. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005220.pub2>.
  12. Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, et al. Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. Pediatrics. 2012;129(6):e1411-20.
  13. McDonald SA, Hershey AD, Pearlman E, et al. Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine in adolescents. Headache. 2011;51(9):1374-87.
  14. Syed YY. Sumatriptan/Naproxen Sodium: A Review in Migraine. Drugs. 2016;76(1):111-121. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0521-8>.
  15. Cleves C, & Tepper SJ. Sumatriptan/naproxen sodium combination for the treatment of migraine. Expert review of neurotherapeutics. 2008;8(9):1289-1297. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.9.1289>.
  16. Charakterystyka Produktu Leczniczego Frimig® Duo. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/44647/characteristic>.
  17. Haberer LJ, Walls CM, Lener SE, et al. Distinct pharmacokinetic profile and safety of a fixed-dose tablet of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. Headache. 2010;50(3):357-73.

## INFORMACJE

## Laureat nagrody Prezesów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego



**Dr hab. n. med. Piotr Futyma**, profesor Uniwersytetu Rzeszowskiego, został laureatem tegorocznej nagrody Prezesów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego – uznawanej za

najważniejsze polskie wyróżnienie w tej dziedzinie. Nagrodę przyznano za cykl prac pt. „Zastosowanie ablacji bipolarnej w leczeniu arytmii opornych na ablację klasyczną wraz z wdrożeniem dedykowanego przyrządu”. Laureat kompleksowo scharakteryzował w nich innowacyjne metody ablacji bipolarnej – techniki stosowanej w leczeniu arytmii opornych wobec klasycznych metod. Prof. Futyma był jednym z pionierów stosowania tej metody, a elementem jego autorskiego rozwiązania jest urządzenie o nazwie „Dr. Futyma Bipolar Ablation Adapter”. Metodę opracowaną przez laureata wdrożono w Polsce i wiodących ośrodkach na świecie.

– *Jestem zaszczycony otrzymaniem tej prestiżowej nagrody od szacownego grona Prezesów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Jest to wyraz uznania za wspólne wysiłki i zaangażo-*

*wanie w rozwój opieki nad pacjentami z chorobami sercowo-naczyniowymi – mówi prof. Piotr Futyma. – Jestem wdzięczny za wsparcie mojej rodziny, współpracownikom z Centrum Rytmu Serca im. św. Józefa w Rzeszowie oraz Uniwersytetu Rzeszowskiego, a także całej społeczności medycznej. Ta nagroda motywuje mnie do dalszych prac nad innowacyjnymi rozwiązaniami w zakresie elektrofizjologii serca i ablacji arytmii, czego ostatecznym celem jest poprawa efektów leczenia pacjentów. Składam podziękowania wszystkim, dzięki którym mogłem otrzymać tę nagrodę.*

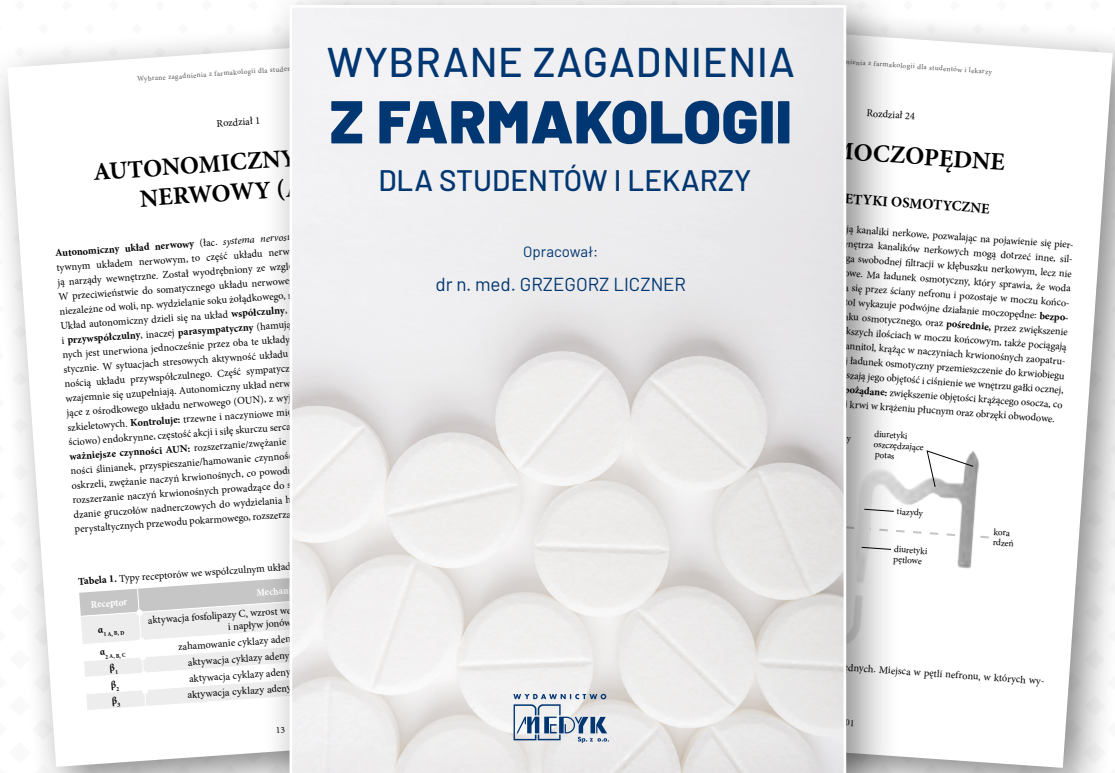
Prof. Piotr Futyma jest kardiologiem i elektrofizjologiem, specjalistą w zakresie inwazyjnego leczenia zaburzeń rytmu serca, autorem 3 patentów, ponad 50 publikacji i przeszło 40 materiałów z kongresów. Wykłada na uniwersytecie w Rzeszowie (w Kolegium Nauk Medycznych) oraz praktykuje w Centrum Rytmu Serca im. św. Józefa, NZOZ Luxmed Rzeszów. Wśród jego osiągnięć jest m.in. wykonanie pierwszej w regionie ablacji u ciężarnej pacjentki (w 2017 r.).

Laureata nagrody Prezesów PTK ogłoszono podczas Międzynarodowego Kongresu Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Poznaniu. Firma Bayer ufundowała nagrodę finansową.

Źródło: Biuro prasowe Bayer

# WYBRANE ZAGADNIENIA Z FARMAKOLOGII DLA STUDENTÓW I LEKARZY

dr n. med. Grzegorz Liczner



Niniejsze opracowanie pt. „Wybrane zagadnienia z farmakologii dla studentów i lekarzy” zostało napisane dla osób, których praca wymaga praktycznej wiedzy o terapeutycznym zastosowaniu leków i skutkach ich oddziaływania na ludzki organizm. Wiedza o lekach została w tym skrypcie usystematyzowana w oparciu o anatomię człowieka i patofizjologię najczęściej spotykanych jednostek chorobowych. Zawiera krótkie i zwięzłe opisy różnych substancji syntetycznych, jak również pochodzenia naturalnego, w ramach których kolejno omawiane są mechanizmy działania, wskazania i działania niepożądane leków. Uzupełnieniem charakterystyki poszczególnych farmaceutyków są teorie receptorowe, opisy ścieżek sygnalizacyjnych i szlaków metabolicznych, które składają się na molekularny aspekt współczesnej nauki o leku.

Mając na uwadze trudności, jakie sprawia nauka farmakologii, liczę, że niniejsze opracowanie okaże się czytelne i wystarczające do zdania egzaminów zarówno w trakcie studiów medycznych, jak i kształcenia podyplomowego. Mam też nadzieję, że jako podręczne kompendium będzie przydatne w codziennej pracy z pacjentem.

Z KODEM:  
**MEDYKOK**  
TANIEJ!

Zapraszamy do naszej księgarni  
[www.sklep.medyk.com.pl](http://www.sklep.medyk.com.pl)



**MEDYK**  
Sp. z o.o.

Więcej informacji: tel. 22 666 43 32;  
801 55 45 42 | [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)  
(linia ulgowa)



# Nanocząstki srebra i złota odpowiedzią na leczenie infekcji błon śluzowych

## Silver and gold nanoparticles the answer to treating infections of mucous membranes

dr n. chem. inż. **Marta Pawłowska**<sup>1</sup>, dr **Paweł Lisiecki**<sup>2</sup>, mgr farm. **Piotr Hudemowicz**,  
prof. dr hab. n. farm. **Andrzej Stańczak**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ACC Chemicals Sp z o.o., WSIIZ

<sup>2</sup>Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Wydział Farmaceutyczny

Piotr Hudemowicz – ORCID: 0000-0002-9165-6701

Nr art. GP.202305.04 © P

■ **Słowa kluczowe:** nanocząstki srebra, AgNPs, nanocząstki złota, AuNPs, aktywność mikrobiologiczna, błony śluzowe.

■ **Streszczenie:** Lecnicze zastosowanie srebra jako miejscowego środka przeciwdrobnoustrojowego rozpoznało się w Europie dopiero w XIX w., chociaż już w starożytności używano go do zachowania stabilności wody pitnej. Powszechne stosowanie srebra w produktach medycznych i konsumenckich rozpoczęło się od udokumentowania jego działania przeciwko bakteriom, wirusom i grzybom. Obecnie metale te, stanowiące alternatywę dla powszechnie stosowanych antybiotyków, przeżywają renesans dzięki nanotechnologii, która dostarcza materiałów o zwiększonej aktywności przeciwdrobnoustrojowej. Nanocząstki (NPs), w tym najpowszechniej stosowane nanocząsteczki srebra (AgNPs) i złota (AuNPs), charakteryzują się wysoką aktywnością przy braku lub niskiej toksyczności dla komórek ludzkich. Nanocząsteczki metali, w szczególności srebra, są powszechnie wykorzystywane w środkach dezynfekujących i mogą być stosowane jako składnik produktów do higieny jamy ustnej, kropli do oczu, specjalistycznych opatrunków medycznych, globulek i maści ginekologicznych. Wykazują bowiem wysoką skuteczność wobec szczepów drobnoustrojów kolonizujących powierzchnię błon śluzowych i przyczyniających się do rozwoju infekcji w obrębie nosogardzieli i układu moczowo-płciowego. Celem prezentowanej pracy jest uzyskanie optymalnych formuł farmakologicznych i doświadczalna weryfikacja w skali laboratoryjnej skuteczności otrzymanych preparatów zawierających nanomateriały – Nanosilver aXonnite i Nanogold aXonnite. Formulacje badane były wobec wybranej, reprezentatywnej grupy szczepów chorobotwórczych bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów. Badanie zostało rozszerzone o wykorzystanie w tworzeniu formułacji substancji ułatwiających przenikanie, zakładając, że zastosowane promotory będą wspierać aktywność nanometali poprzez ułatwienie ich migracji w podłożach mikrobiologicznych, co przy warunkach rzeczywistych miało wpłynąć pozytywnie na przenikanie nanometali przez ściany komórkowe drobnoustrojów. Przedstawione badania stanowią wstępny etap prac rozwojowych nad produktami przeznaczonymi do higieny błon śluzowych, a tym samym wspomagającymi proces leczenia stanów zapalnych.

■ **Keywords:** silver nanoparticles, AgNPs, gold nanoparticles, AuNPs, microbial activity, mucosal.

■ **Abstract:** The medicinal use of silver as a topical antimicrobial agent did not become widespread in Europe until the 19th century, although it was used in ancient times to maintain the stability of drinking water. The widespread use of silver in medical and consumer products began with the documentation of its activity against bacteria, viruses and fungi. Today, these metals, an alternative to commonly used antibiotics, are experiencing a renaissance thanks to nanotechnology, which provides materials with enhanced antimicrobial activity. Nanoparticles (NPs) including the most widely used silver nanoparticles (AgNPs) and gold nanoparticles (AuNPs) are characterized by high activity with no or low toxicity to human cells. Metal nanoparticles, especially silver, are commonly used in disinfectants and can be used as an ingredient in oral hygiene products, eye drops, specialized medical dressings, globules and gynecological ointments. This is because they

show high efficacy against strains of microorganisms that colonize the surface of mucous membranes and contribute to the development of infections in the nasopharynx and genitourinary tract.

The aim of the presented work is to develop optimal pharmacological formulations and experimental verification on a laboratory scale of the effectiveness of the obtained formulations containing nanomaterials – Nanosilver aXonnite and Nanogold aXonnite. The formulations were tested against a selected representative group of strains of pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria and fungi. The study was extended to include the use of in formulation development, substances facilitating permeation, assuming that the promoters used would promote the activity of nanometals by facilitating their migration in microbial media, which under real conditions was expected to positively affect the permeation of nanometals through the cell walls of microorganisms. The research presented here represents the initial stage of development work on products geared toward mucosal hygiene, and thus aiding in the treatment of inflammation.

## Wprowadzenie

Srebro i złoto to metale szlachetne cenione od tysięcy lat ze względu na walory użytkowe, ale znane już starożytnym ze swych leczniczych, antyseptycznych i kosmetycznych właściwości. Złote nici znajdowano w z mumifikowanych ciałach bogatych Egipcjan, które wszywano w skórę, w celu zachowania pięknego i młodego wyglądu [1]. Chociaż wiedza o właściwościach leczniczych złota znana była w Chinach od ok. 2500 r. p.n.e., w Europie zostało ono wykorzystane w lecznictwie dopiero po 1890 r., gdy Robert Koch udowodnił, że cyjanek złota może hamować rozwój prątków gruźlicy [2].

Dużo więcej informacji można znaleźć w źródłach pisanych na temat srebra. Właściwości dezynfekujące i sprzyjające zachowaniu trwałości wykorzystywali starożytni mieszkańcy basenu Morza Śródziemnego, którzy przechowywali wodę pitną w srebrnych lub posrebrzanych naczyniach [3]. Choć nie wiązano tego jeszcze z antyseptycznymi właściwościami, lekarze-praktycy dokumentowali, że w tych warstwach społecznych Europy, które przy spożywaniu posiłków korzystały ze srebrnych naczyń i sztuców, dochodziło istotnie rzadziej do zakażeń przewodu pokarmowego [4].

Od czasów średniowiecznych aż do lat 70. XX w. używano jednak głównie srebra metalicznego (także w formie koloidów) oraz jego związków (azotanu srebra *in lapis* lub sulfadiazyny srebra), wykorzystując szeroko ich działanie antyseptyczne zarówno w medycynie, jak i w kosmologii [5]. Dopiero współczesne prace poświęcone badaniom nad metalami szlachetnymi

i półszlachetnymi w rozmiarze *nano* dowiodły, że substancje te przeniesione do tej skali posiadają znakomite właściwości przeciwdrobnoustrojowe. Jak udowodniono, nanocząstki srebra (ang. *Silver Nanoparticles*, AgNPs) i złota (ang. *Gold Nanoparticles*, AuNPs) cechuje wysoka skuteczność, a jednocześnie nie wykazują lub wykazują niską toksyczność w stosunku do komórek ludzkich [6].

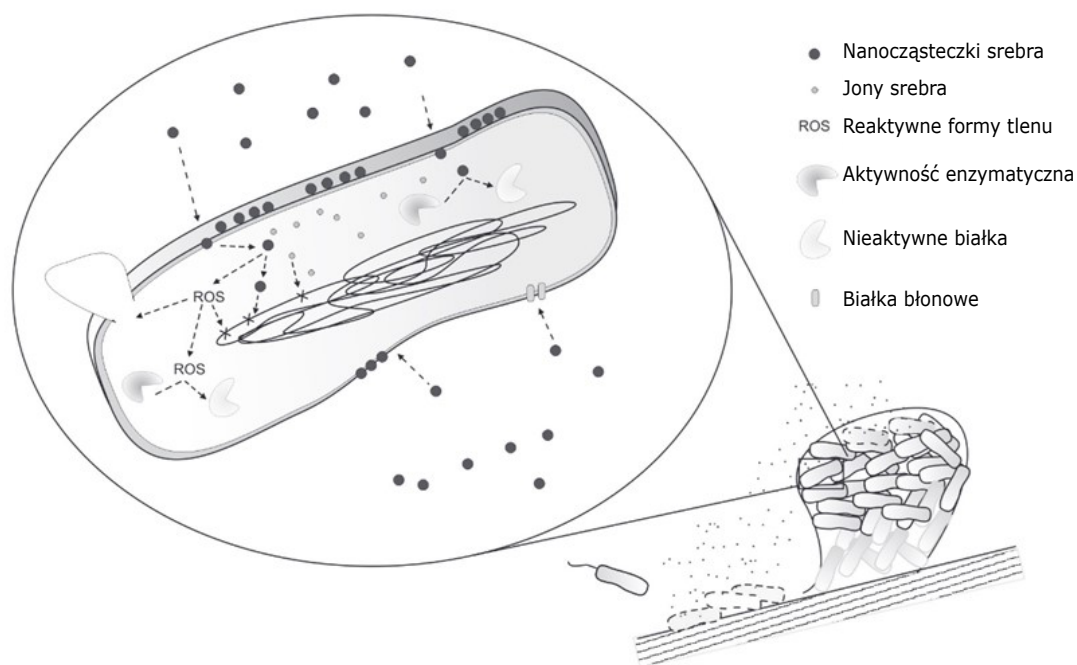
Antyseptyczny mechanizm działania AgNPs i AuNPs jest podobny, związany przede wszystkim z uszkodzeniami ściany komórkowej drobnoustrojów, zależny od wielkości, kształtu, powierzchni całkowitej nanocząstek (ang. *Nanoparticles*, NPs) [6,7]. Swoje wyjątkowe właściwości i dużą skuteczność NPs zawdzięczają wysokiemu stosunkowi powierzchni aktywnej do objętości. Szerzej wykorzystywane były związki lub jony srebra Ag<sup>+</sup>, gdzie podczas użytkowania zauważalny był ustawiczny spadek stężenia. Związane jest to z tworzeniem trudno rozpuszczalnych połączeń, głównie z jonami chlorkowymi obecnymi w płynach ustrojowych, co stanowiło podstawowy mankament produktów leczniczych zawierających jonową postać srebra [8].

Skuteczność, możliwość długotrwałego stosowania, a także szerokie spektrum działania na mikroorganizmy są główną zaletą NPs, a różnorodność metod eliminacji przez nie drobnoustrojów utrudnia mikroorganizmom wytworzenie procesów obronnych [9]. Mechanizm antyseptyczny srebra jest bowiem wielokierunkowy. Łańcuch procesów rozpoczyna połączenie z grupami sulfonowymi peptydoglikanu, występują-

cego w ścianie komórkowej bakterii i zmniejszenie usieciowania głównego polimeru (mureiny). Prowadzi to do perforacji lub/i odklejania się ściany od błony komórkowej, zwiększonej przepuszczalności ściany komórkowej, wylania się cytoplazmy, a w konsekwencji do śmierci drobnoustroju [10,11]. Obniżenie stopnia usieciowania sprzyja również penetracji składników z zewnątrz w głąb komórki bakteryjnej, gdzie srebro, wchodząc w interakcje z resztami fosforanowymi, imidazolowymi, sulfhydrylowymi oraz karboksylowymi białek receptorowych, transportowych, jak i enzymów, zaburza prawidłowe funkcjonowanie drobnoustroju. Srebro reaguje również z resztami fosforanowymi nukleotydów, a wbudowując się w łańcuch DNA bakterii, uniemożliwia ich replikację [12]. Srebro powoduje też zaburzenie przemieszczania się elektronów na ścianie komórkowej bakterii i tym samym ogranicza proces wytwarzania energii w cyklu oddychania komórkowego. Jak wykazano, już bardzo małe stężenia srebra lub jonów srebra zakłócają transport elektronów przez aktywowa-

ną jonami sodu oksydoreduktazę NADH/ubichinon i powodują gwałtowną ucieczkę protonów poprzez błonę komórkową, prowadząc do całkowitej utraty związków energetycznych [4].

Antyseptyczne właściwości srebra wiążą się także z powstawaniem dużej ilości reaktywnych form tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS), a indukowany na tej drodze stres oksydacyjny rzutuje na działanie białek i zahamowanie wzrostu oraz zniekształcenie struktury komórkowej, wewnętrznej i zewnętrznej, prowadząc ostatecznie do jej unicestwienia [13]. Należy tu jednak dodać, że wrażliwość bakterii na srebro jest różna, związana przede wszystkim z budową ściany komórkowej. W bakteriach Gram-ujemnych warstwa mureiny, złożona głównie z długich łańcuchów polisacharydowych połączonych mostkami peptydowymi, jest bowiem pojedyncza, w przeciwieństwie do bakterii Gram-dodatnich, które cechuje wielowarstwowa struktura, co w konsekwencji prowadzi do większej odporności na działanie tego metalu. Srebro jest jednak całkowicie bezpieczne dla ludzi,



**Rycina 1.** Działanie nanocząstek srebra na komórkę bakterii [34]

gdyż mureina nie występuje w ludzkich komórkach eukariotycznych, co uniemożliwia penetrację do wnętrza nieuszkodzonych komórek ludzi czy zwierząt [14].

Właściwości antyseptyczne AgNPs są szeroko wykorzystywane w medycynie. Współcześnie AgNPs wchodzi w skład nie tylko preparatów stosowanych do dezynfekcji skóry [15], ale także służą do powlekania implantowanych wyrobów medycznych: implantów protez, cewników, wkładek domacicznych, zastawek, itp., tworząc na ich powierzchni powłokę antybakteryjną [16]. Nanosrebro jest wykorzystywane również w chirurgii ortopedycznej (w celu zmniejszenia ryzyka infekcji) jako dodatek do polimerowego cementu kostnego (ang. *poly(methylmethacrylate)*, PMMA), który stosuje się w zabiegach implantacji protez stawów biodrowych i kolanowych [17]. W stomatologii AgNPs stosowane są w profilaktyce i infekcjach w obrębie jamy ustnej. Wchodzi także w skład nowoczesnych cementów dentystycznych [18]. Jednym z najszerszych zastosowań AgNPs są jednak nowoczesne materiały opatrunkowe, wspomagające proces leczenia, stosowane w przypadku trudno gojących się ran. Jak udowodniono, obok działania przeciwdrobnoustrojowego AgNPs wykazują także działanie przeciwzapalne, inhibując wydzielanie cytokin prozapalnych oraz aktywując apoptozę, bez szkodliwego wpływu na zdrowe komórki [19].

W przeciwieństwie do nanosrebra, wykorzystywanego głównie w produktach antyseptycznych, złoto znalazło szersze zastosowanie. Przeglądając zasoby Internetu można natknąć się na ogłoszenia klinik medycyny estetycznej, w których złote nici stosowane są do liftingu twarzy, dekoltu, piersi itp. W skali *nano* złoto działa bowiem nie tylko przeciwbakteryjnie, ale korzystnie na skórę dojrzałą, gdyż spowalnia degradację kolagenu, poprawia jej poziom ujędrnienia [20]. Z uwagi na bardzo rozwiniętą powierzchnię kontaktową i możliwość tworzenia ligandów m.in. z cząsteczkami leków, AuNPs

mogą stanowić znakomity nośnik transportu produktów leczniczych w docelowe miejsca działania w organizmie człowieka [21]. Przeprowadzone prace udokumentowały możliwość utworzenia połączeń z 70 cząsteczkami różnych substancji, w tym z *paklitaksellem* – lekiem powodującym zahamowanie mitozy zmienionych komórek, dostarczany bezpośrednio w okolice zmian nowotworowych [22]. W diagnostyce nanozłoto stosowane jest jako kontrast przy badaniach spektrofotometrycznych [23], a dostarczone do guzów termowrażliwych po napromieniowaniu falami o długości 800-1200 nm powoduje ich lokalne przegrzanie i zniszczenie [24].

Współcześnie nanosrebro jest także powszechnie stosowane w szerokiej gamie produktów konsumenckich. Znajdziemy je nie tylko w kosmetykach, ale też w ubraniach, bieliźnie, skarpetach i wszędzie tam, gdzie istnieje niebezpieczeństwo pojawienia się nieprzyjemnego zapachu związanego z użytkowaniem. Jest on bowiem związany z rozkładem substancji organicznych wydzielanych przez skórę przez drobnoustroje bytujące na powierzchni naszego ciała. Problem przykrego zapachu może także dotyczyć jamy ustnej i być efektem nie tylko braku odpowiedniej higieny, lecz toczących się procesów chorobowych. Mikroflorę jamy ustnej tworzy bowiem ponad 700 gatunków bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, zarówno tlenowych, jak i beztlenowych. Bakterie te wykazują gatunkowo swoistą topografię, kolonizując zęby, język, błonę śluzową jamy ustnej, podniebienie twarde i kieszonki dziąsłowe. Niektóre z nich odgrywają ważną rolę w utrzymaniu zdrowego stanu jamy ustnej, inne są potencjalnymi czynnikami chorobotwórczymi. Jednak w przypadku ich nadmiaru lub zachwianej równowagi stają się czynnikiem etiologicznym stanów zapalnych tkanek miękkich, jamy ustnej, dziąsła, przyzębia oraz próchnicy [25].

Ciągłym źródłem infekcji jamy ustnej są także protezy zębowe, implanty i aparaty ortodontyczne, chętnie zasiedlane przez drobnoustroje,



tworzące na ich powierzchni zwartą warstwę biofilmu. Ich konstrukcja, blokująca prawidłowy przepływ śliny, znacznie utrudnia utrzymywanie prawidłowego stopnia higieny. Profilaktyka i zwalczanie biofilmu tworzącego się na protezach, aparatach ortodontycznych i przylegającej tkance opiera się głównie na mechanicznym usuwaniu drobnoustrojów. Wspiera je stosowanie past do zębów i płynów do płukania jamy ustnej zawierających substancje o właściwościach przeciwbakteryjnych. Ale pozbycie się ich tradycyjnymi metodami jest niemal niemożliwe i często zmusza pacjenta do przewlekłej antybiotykoterapii, wymiany protezy, a co za tym idzie do ponoszenia dodatkowych kosztów leczenia [26,27].

W przypadku zaburzenia mikrobiomu błon śluzowych pochwy dochodzi do zwiększonej kolonizacji bakteriami i grzybami powodującymi stany zapalne i infekcje. Do najczęściej obserwowanych przedstawicieli bakterii i grzybów patogennych odpowiedzialnych za infekcję można zaliczyć: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus fecalis*, *Escherichia coli* oraz grzyby z gatunków *Candida albicans*.

Zdolność drobnoustrojów do tworzenia struktury biofilmu wpływa niekorzystnie na proces leczenia infekcji. Mikroorganizmy znajdujące się pod macierzą (ang. *matrix*) tolerują bowiem nawet 1000-krotnie wyższą dawkę toksycznych dla nich związków w porównaniu z bakteriami nieskolonizowanymi [28]. Oporność ta związana jest z kilkoma czynnikami. W pierwszej kolejności należy wymienić tu wydłużony czas wnikania substancji aktywnej, co w konsekwencji daje możliwość wytworzenia lub uruchomienia przez patogenne bakterie mechanizmów obronnych. Nie bez znaczenia jest również efekt tzw. pierwszej dawki substancji przeciwdrobnoustrojowej, bowiem *matrix* skutecznie uniemożliwia dostęp leku, co ma ogromny wpływ na efektywność niwelowania kolonii biofilmu [29]. Możliwość współdziałania różnych szczepów drobnoustrojów w procesie tworzenia biofilmu jest kolejnym mechanizmem stanowiącym spore utrudnienie

w zwalczaniu patogennych mikroorganizmów. Jest on najczęściej związany z wymianą substancji niezbędnych do życia, co zwiększa szansę przetrwania w niekorzystnych warunkach środowiskowych albo blokowania rozwoju mikroorganizmów poprzez wydzielanie substancji hamujących rozwój innych szczepów [30].

Wszystkie wyżej przedstawione kwestie utrudniające aktywne leczenie sprawiają, że skuteczne zwalczanie infekcji i stanów zapalnych w obrębie błon śluzowych stanowi duże wyzwanie. AgNPs i AuNPs uznawane za nową generację środków stosowanych w medycynie w celu zwalczania zakażeń bakteryjnych mogą znakomicie wpisać się w poszukiwanie nowatorskich rozwiązań i koncepcję tworzenia nowych produktów higienicznych [31]. Uwzględniając jednak fakt, że aktywność nanocząstek zależy w dużej mierze od kształtu i wielkości powierzchni aktywnej, wydaje się słusznym przeprowadzenie wstępnej oceny skuteczności Nanosilver aXonnite oraz Nanogold aXonnite o wielkości cząstek 2150 nm i kształcie sferycznym do owalnego wobec wybranych przedstawicieli patogennych szczepów bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych oraz grzybów, potencjalnie występujących we florze bakteryjnej jamy ustnej.

Przedstawione wyniki w artykule są pierwszą częścią pracy badawczej, gdzie w dalszej kolejności badaniu poddane są inne szczepy charakterystyczne dla nosogardzieli i błon śluzowych pochwy. W tej części pracy głównie badane były potencjały zastosowania srebra wsparte promotorami przenikania. Samo srebro jako cząstka stała, niezjonizowana nie ma mechanizmów wspierających przejście przez granicę błony śluzowej, dlatego też w tej części skupiliśmy się nad wskazaniem najlepszej opcji działania antybakteryjnej synergii srebro-promotor. Wybrane szczepy były sztandarowymi, łatwo dostępnymi przedstawicielami bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych, co miało wskazać kierunek działania mieszaniny i w dalszej kolejności umożliwić pogłębienie badań.

## ■ Materiały i metody

### Formulacje farmaceutyczne użyte do badań

W ocenie skuteczności antydrobnoustrojowej wykorzystano pięć formuacji farmaceutycznych o następującym składzie:

- Nanosilver aXonnite (15 ppm),
- Nanosilver aXonnite (15 ppm) + Nanogold aXonnite (5 ppm),
- Nanosilver aXonnite (15 ppm) + Glikol kaprylowy (1,5%) + Polisorbat 20 (3%),
- Nanosilver aXonnite (15 ppm) + Etyloheksylogliceryna (2%) + Polisorbat 20 (3%),
- Nanosilver aXonnite (15 ppm) + Glikol kaprylowy (1,5%) + Polisorbat 20 (6%) + Etyloheksylogliceryna (2%).

Zawierały one obok AgNPs i AuNPs także promotor przenikania, zapewniający właściwą penetrację oraz migrację cząstek w podłożach mikrobiologicznych, a także solubilizator – Polisorbat 20 gwarantujący pożądane rozproszenie w roztworach wodnych. Do ich przygotowania wykorzystano:

- Nanosilver aXonnite [INCI: aqua, silver (nano)], CAS: 7732-18-5, 7440-22-4, roztwór koloidalny srebra w wodzie o stężeniu 100 ppm, czyli 100 mg/l wody. Srebro metaliczne Ag4N uzyskane w formie prętów o czystości 99,99%, rozdrobnione metodą ablacji laserowej na cząstki wielkości 2–8 nm (90%), o kształcie sferycznym do owalnego, o pH 6,5+/-1, przewodności właściwej 5–50 µS. Producent: Nano-tech Polska Sp. z o.o. Sp. K.
- Nanogold aXonnite [INCI: aqua, gold (nano)], CAS: 7732-18-5, 7440-57-5, roztwór koloidalny złota w wodzie o stężeniu 100 ppm, czyli 100 mg/l wody. Złoto metaliczne Ag4N uzyskane w formie prętów o czystości 99,99%, rozdrobnione metodą ablacji laserowej na cząstki wielkości 2–8 nm (90%), o kształcie sferycznym do owalnego, o pH 6,5+/-1, przewodności właściwej 2–50 µS. Producent: Nano-tech Polska Sp. z o.o. Sp. K.
- Polisorbat 20 (INCI: Polysorbate 20), CAS:

9005-65-6, postać płynna, stężenie 100%. Producent: Donauchem.

- Glikol kaprylowy (INCI: Caprylyl glycol) CAS: 1117-86-8, postać płynna, stężenie 100%. Producent: Inolex.
- Etyloheksylogliceryna (INCI: Ethylhexylglycerin) CAS: 70445-33-9, postać płynna, stężenie 100%. Producent: Brenntag.

### Przygotowanie formuacji farmaceutycznej

Substancje służące do przygotowania badanych formuacji dodawano stopniowo, w ilościach zgodnych z przedstawionym powyżej opisem, do naczynia miarowego wypełnionego ok. 750 ml wody, mieszając mieszadłem mechanicznym z prędkością 50 200 obr./min w czasie ok. 8–10 minut. Następnie uzupełniano wodą do objętości 1000 ml roztworu. Tak przygotowane formuacje przeniesiono do oranżowych butelek aptecznych i oznakowano.

### ■ Badanie mikrobiologiczne przygotowanych formuacji

Określenie aktywności badanych formuacji wobec wzorcowych szczepów drobnoustrojów przeprowadzono zgodnie z zaleceniami EUCAST (ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), wyznaczając wartość minimalnego stężenia hamującego (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*, MIC) metodą seryjnych rozcieńczeń na podłożu płynnym Mullera-Hintona i RPMI-1640 [32].

W badaniach wykorzystano:

- bakterie Gram-ujemne: *Escherichia coli* ATCC 8739 oraz *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027;
- bakterie Gram-dodatnie: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538;
- grzyby: *Candida albicans* ATCC 10231 oraz *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Badane szczepy przechowywano w temperaturze -70°C, zawieszono w bulionie odżywczym z dodatkiem 50% glicerolu. W trakcie wykony-

wania doświadczeń szczepy bakterii przesiewano metodą redukcyjną na agarowe podłoże Mueller-Hinton (Becton Dickinson), a szczepy grzybów na agarowe podłoże Sabouraud (Becton Dickinson). Płytki z bakteriami inkubowano w temperaturze 37°C przez 24 godziny, a z grzybami w temperaturze 30°C przez 48 godzin. Tak otrzymane hodowle wykorzystywano w dalszych etapach badań.

### **Wykonanie oznaczenia aktywności badanych formulacji metodą seryjnych rozcieńczeń na podłożu płynnym**

Do jałowej probówki zawierającej 5 ml jałowej wody przenoszono za pomocą ezy kilka kolonii szczepu wzorcowego tak, aby gęstość optyczna powstałej zawiesiny wynosiła 0,5 wg skali McFarlanda. Ocenę gęstości optycznej dokonywano za pomocą nefelometru. Przygotowane w ten sposób zawiesiny drobnoustrojów zawierały w 1 ml  $1,5 \times 10^8$  komórek i stanowiły *inokulum*, które wykorzystano w wyznaczaniu wartości najniższego stężenia substancji mikrobiologicznie aktywnej, tworzącej badaną formulację hamującą wzrost drobnoustrojów (MIC). W tym celu wgłębienia sterylnych płytek mikrotitracyjnych o 8 rzędach po 12 studzienek o zaokrąglonym dnie napełniano 100 µl jałowego bulionu Mullera-Hinton (Becton Dickinson) dla bakterii lub płynnego podłoża RPMI-1640 (Biomed) dla grzybów. Następnie do każdej pierwszej studzienki z danego rzędu przenoszono 100 µl badanej formulacji i po dokładnym wymieszaniu zawartości pobierano z niej 100 µl mieszaniny i przenoszono do kolejnej studzienki w rzędzie. Czynność tę powtarzano 9 razy dla kolejnych studzienek. Ze studzienki 10. po wymieszaniu wylewano 100 µl mieszaniny. Na tej drodze otrzymano serię podwójnych rozcieńczeń badanych związków: 1:2 do 1:1024, przy czym studzienka 11. stanowiła kontrolę wzrostu, a studzienka 12. jałowości podłoża.

Następnie przy użyciu pipety automatycznej do studzienek 1–11 dodawano po 10 µl wcześniej wystandaryzowanej zawiesiny drobn-

ustrojów wzorcowych. Płytki ze szczepami bakterii inkubowano w cieplarni w temperaturze 37°C przez 24 godziny, a płytki ze szczepami grzybów w temperaturze 30°C przez 48 godzin. Wartość MIC określano przez makroskopową ocenę wzrostu w postaci zmętnienia podłoża lub osadu na dnie studzienki. Dodatkowo stopień zmętnienia hodowli oceniano za pomocą pomiaru absorbancji przy długości fali 595 nm w aparacie Microplate Reader 680 (Biorad).

Aktywność bójczą badanych formulacji oceniano, wyznaczając wartość minimalnego stężenia bakteriobójczego (ang. *Minimum Bactericidal Concentration*, MBC). Jest to najmniejsze stężenie substancji mikrobiologicznie aktywnej tworzącej daną formulację, pod wpływem której ginie 99,9% komórek drobnoustrojów. W tym celu z każdej studzienki, w której nie zaobserwowano wzrostu, pobierano eżę mieszaninę i posiewano na powierzchnię agarowego podłoża Mueller-Hinton (Becton Dickinson), a szczepy grzybów na agarowe podłoże Sabouraud (Becton Dickinson). Posiewy z bakteriami inkubowano w temperaturze 37°C przez 24 godziny, a posiewy z grzybami w temperaturze 30°C przez 48 godzin. Brak wzrostu szczepów świadczył o działaniu przeciwdrobnoustrojowym badanej formulacji. Wyniki badań zestawiono w tabelach 1–10.

### **Omówienie wyników**

Celem prowadzonych badań było opracowanie i weryfikacja doświadczalna w skali laboratoryjnej serii formulacji zawierających nanocząstki srebra i złota oraz ich potencjalnego wykorzystania w przemyśle farmaceutycznym do tworzenia produktów stosowanych na śluzówkę. Stanowią one wstępny etap prac rozwojowych nad produktem skierowanym do higieny błon śluzowych oraz wspomagającym proces leczenia stanów zapalnych śluzówki jamy ustnej, okolicy pochwy. W pracy wykorzystano Nanosilver aXonnite i Nanogold aXonnite o wielkości cząstek 2–8 nm (90%) o kształcie sferycznym do owalnego. W celu poprawy penetracji podłoża

**Tabela 1.** Wpływ badanych formułacji na wzrost szczepu *Escherichia coli* ATCC 8739

BADANA FORMULACJA	ROZCIEŃCZENIA BADANEJ FORMULACJI									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Nanosilver (15 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

- brak wzrostu

+ wzrost

**Tabela 2.** Wyznaczone wartości MIC i MBC badanych formułacji w stosunku do *Escherichia coli* ATCC 8739  
W tabeli podano stężenia składników poszczególnych formułacji wyrażone w ppm albo w stężeniach procentowych.

BADANA FORMULACJA	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	
	MIC	MBC
Nanosilver (15 ppm)	7,5 ppm	7,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	7,5 ppm 2,5 ppm	7,5 ppm 2,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	1,875 ppm 0,187% 0,375%	1,875 ppm 0,187% 0,375%
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	0,937 ppm 0,125% 0,187%	0,937 ppm 0,125% 0,187%
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	0,468 ppm 0,046% 0,187% 0,062%	0,468 ppm 0,046% 0,187% 0,062%



**Tabela 3.** Wpływ badanych formułacji na wzrost szczepu *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

BADANA FORMULACJA	ROZCIĘCZENIA BADANEJ FORMULACJI									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Nanosilver (15 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

- brak wzrostu

+ wzrost

**Tabela 4.** Wyznaczone wartości MIC i MBC badanych formułacji w stosunku do *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027

W tabeli podano stężenia składników poszczególnych formułacji wyrażone w ppm albo w stężeniach procentowych.

BADANA FORMULACJA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	
	MIC	MBC
Nanosilver (15 ppm)	7,5 ppm	7,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	7,5 ppm 2,5 ppm	7,5 ppm 2,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	3,75 ppm 0,375% 0,75%	3,75 ppm 0,375% 0,75%
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	3,75 ppm 0,5% 0,75%	3,75 ppm 0,5% 0,75%
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	1,875 ppm 0,1875% 0,75% 0,25%	1,875 ppm 0,1875% 0,75% 0,25%

**Tabela 5.** Wpływ badanych formułacji na wzrost szczepu *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

BADANA FORMULACJA	ROZCIĘCZENIA BADANEJ FORMULACJI									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Nanosilver (15 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

- brak wzrostu

+ wzrost

**Tabela 6.** Wyznaczone wartości MIC i MBC badanych formułacji w stosunku do *Staphylococcus aureus* ATCC 6538

W tabeli podano stężenia składników poszczególnych formułacji wyrażone w ppm albo w stężeniach procentowych.

BADANA FORMULACJA	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	
	MIC	MBC
Nanosilver (15 ppm)	7,5 ppm	7,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	7,5 ppm 2,5 ppm	7,5 ppm 2,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	3,75 ppm 0,375% 0,75%	3,75 ppm 0,375% 0,75%
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	1,875 ppm 0,25% 0,375%	1,875 ppm 0,25% 0,375%
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	0,937 ppm 0,0937% 0,375% 0,125%	0,937 ppm 0,0937% 0,375% 0,125%

**Tabela 7.** Wpływ badanych formułacji na wzrost szczepu *Candida albicans* ATCC 10231

BADANA FORMULACJA	ROZCIEŃCZENIA BADANEJ FORMULACJI									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Nanosilver (15 ppm)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

- brak wzrostu

+ wzrost

**Tabela 8.** Wyznaczone wartości MIC i MBC badanych formułacji w stosunku do *Candida albicans* ATCC 10231

W tabeli podano stężenia składników poszczególnych formułacji wyrażone w ppm albo w stężeniach procentowych.

BADANA FORMULACJA	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	MIC	MBC
Nanosilver (15 ppm)	>7,5 ppm	>7,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	>7,5 ppm >2,5 ppm	>7,5 ppm >2,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	1,875 ppm 0,1875% 0,375%	1,875 ppm 0,1875% 0,375%
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	0,468 ppm 0,0625% 0,0937%	0,468 ppm 0,0625% 0,0937%
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	0,468 ppm 0,0468% 0,1875% 0,0625%	0,468 ppm 0,0468% 0,1875% 0,0625%

**Tabela 9.** Wpływ badanych formułacji na wzrost szczepu *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404

BADANA FORMULACJA	ROZCIEŃCZENIA BADANEJ FORMULACJI									
	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	1:1024
Nanosilver (15 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+

- brak wzrostu

+ wzrost

**Tabela 10.** Wyznaczone wartości MIC i MFC badanych formułacji w stosunku do *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404

W tabeli podano stężenia składników poszczególnych formułacji wyrażone w ppm albo w stężeniach procentowych.

BADANA FORMULACJA	<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404	
	MIC	MBC
Nanosilver (15 ppm)	7,5 ppm	>7,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Nanogold (5 ppm)	7,5 ppm 2,5 ppm	>7,5 ppm >2,5 ppm
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (3%)	0,9375 ppm 0,0937% 0,1875%	7,5 ppm 0,75% 1,5 %
Nanosilver (15 ppm) Etyloheksylogliceryna (2%) Polisorbat 20 (3%)	0,9375 ppm 0,125% 0,1875%	3,75 ppm 0,5% 0,75%
Nanosilver (15 ppm) Glikol kaprylowy (1,5%) Polisorbat 20 (6%) Etyloheksylogliceryna (2%)	0,468 ppm 0,0468% 0,1875% 0,0625%	0,9375 ppm 0,0937% 0,375% 0,125%



mikrobiologicznego przez NPs zastosowano dwa różne promotory sorpcji w postaci 1,5% dodatku glikolu kaprylowego oraz etyloheksylogliceryny w ilości 2%. Pożądane rozproszenie w roztworze uzyskano przez 6% dodatek Polisorbatu 20.

Uzyskane rezultaty wskazują na dużą aktywność mikrobiologiczną analizowanych formułacji, wyznaczoną metodą seryjnych rozcieńczeń na podłożu płynnym, zarówno w stosunku do wzorcowych szczepów patogennych bakterii Gram-ujemnych (*Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa*), jak i Gram-dodatnich (*Staphylococcus aureus*), a także grzybów (*Candida albicans* i *Aspergillus brasiliensis*). Najniższe stężenie substancji, hamujące wzrost drobnoustrojów (MIC), określone w stosunku do wszystkich szczepów bakteryjnych i *Aspergillus brasiliensis* wynosiło dla Nanosilver aXonnite 7,5 ppm oraz 2,5 ppm dla Nanogold aXonnite i było jedynie wyższe w przypadku *Candida albicans* (>7,5 ppm). Wartość ta była także wartością minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC) dla szczepów bakteryjnych, co wskazuje na bakteriobójczy mechanizm działania formułacji.

Nanocząstki aXonnite są substancjami obojętnymi chemicznie, niezjonizowanymi, posiadającymi właściwości hydrofilowe. Cząstki srebra w takiej formie nie mają potencjału penetrującego i dodatek do roztworów glikoli w pierwszej kolejności zmniejsza napięcie powierzchniowe roztworów wodnych, co umożliwia lepsze przyleganie preparatu do śluzówki, a dodatkowo za pomocą wiązań wodorowych wspiera działanie penetrujące przez błony biologiczne.

Glikol kaprylowy jest wykorzystywany jako promotor przenikania w zastosowaniach naskórkowych, ale również przez śluzówkę, najpowszechniej używany jest w zastosowaniach proktologicznych (np. Procto-zac). W zastosowaniach do nosogardzieli nie był dotychczas używany, co wydało się ciekawe dla autorów, aby zastosować surowiec również w aplikacji laryngologicznej.

Wyniki badań potwierdzają, iż promotory przenikania poprawiały aktywność mikrobiologiczną formułacji we wszystkich przypadkach. Dodatek

glikolu kaprylowego obniżał wartość MIC do 1,875 ppm dla *Escherichia coli* i *Candida albicans*, a nawet do wielkości 0,9375 ppm dla *Aspergillus brasiliensis*. Były to także poziomy MBC, z wyjątkiem *Aspergillus brasiliensis*, dla którego MBC wynosiło 7,5 ppm. Glikol kaprylowy wykazał najniższą skuteczność w przypadku *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, przyjmując wartości dla MIC i MBC wynoszące 3,75 ppm.

W przypadku etyloheksylogliceryny największe obniżenie MIC do wartości 0,9375 ppm uzyskano dla *Escherichia coli* i *Aspergillus brasiliensis*, choć w tym drugim przypadku MBC wynosiło już 3,75 ppm. Wyższe wartości MIC obserwowano dla *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*, odpowiednio 3,75 i 1,875 ppm. Były to zarazem wartości MBC. Najlepszy rezultat uzyskano w przypadku *Candida albicans*, dla której zarówno wartość MIC, jak i MBC wynosiła 0,468 ppm.

Zastosowanie obydwu promotorów jednocześnie skutkowało znacznym obniżeniem MIC do wartości 0,468 dla *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*. Było to zarazem wartością MBC, z wyjątkiem *Aspergillus brasiliensis*, dla którego MFC było dwukrotnie wyższe i wynosiło 0,9375 ppm. Jedynie *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* okazały się mniej wrażliwe na badaną formułację, a uzyskane rezultaty wynosiły odpowiednio 1,87 i 0,9376 ppm. Były to zarazem wartości MBC.

Wyniki wskazały działanie bakteriobójcze i grzybobójcze. Indeks MBC/MIC i MFC/MIC mieścił się w granicach  $MBC/MIC \leq 4$  lub  $MFC/MIC \leq 4$ , gdzie przy działaniu bakteriostatycznym lub grzybostatycznym indeks ten przyjmuje wartość  $MBC/MIC > 4$  lub  $MFC/MIC > 4$  [33].

Ponadto w trakcie przeprowadzonego badania ustalono, że dodatek nanocząstek złota nie wpływa na zwiększenie działania przeciwdrobnoustrojowego formułacji wobec badanych szczepów, a dodatek solubilizatora w postaci Polisorbatu 20 nie wywiera negatywnego wpływu na aktywność NPs.

## Wnioski

Przeprowadzone prace potwierdziły, że serbro AgNPs stanowi dobrą podstawę produktu przeznaczanego do higieny jamy ustnej oraz wspomagającego proces leczenia stanów zapalnych śluzówki. Wykazuje on bowiem wysoką aktywność wobec badanych wzorcowych szczepów patogenów, działając wobec większości z nich bakteriobójczo. Nie wykazano także negatywnego wpływu substancji pomocniczych, biorących udział w tworzeniu badanych formułacji, wspierających wręcz aktywność Nanosilver aXonnite poprzez promowanie stopnia przenikania i wzajemny synergizm, co znajdowało swoje odbicie w obniżeniu wartości najniższego stężenia substancji hamującej wzrost drobnoustrojów (MIC) oraz minimalnego stężenia bakteriobójczego (MBC) i grzybobójczego (MFC). Uzyskane wyniki zachęcają więc do dalszych prac rozwojowych, kwalifikując potencjalny produkt jako alternatywę dla stosowanych miejscowo antybiotyków.

## Piśmiennictwo:

- Pitak-Arnop P, Hemprich A, Dhanuthai K, Pausch NCh. Gold for Facial Skin Care: Fact or Fiction? *Aesthetic Plastic Surgery*. 2011; 35: 1184-1188. Dostępny w Internecie: [https://www.researchgate.net/publication/51046554\\_Gold\\_for\\_Facial\\_Skin\\_Care\\_Fact\\_or\\_Fiction](https://www.researchgate.net/publication/51046554_Gold_for_Facial_Skin_Care_Fact_or_Fiction). Dostęp 10.07.2023.
- Benedek TG. The history of gold therapy for tuberculosis. *J Hist Med Allied Sci*. 2004; 59(1):50-89.
- Burrell RE. A Scientific Perspective on the Use of Topical Silver Preparation. *Ostomy/Wound Management*. 2003; 5A: 19-24.
- Głowiński S, Kowalewski R. Ocena srebra w leczeniu przewlekłych ran. *Leczenie ran*. 2006; 3 (supl. 2): 21-28.
- Sintubin L, Verstraete W, Boon N. Biologically produced nanosilver: current state and future perspectives. *Biotech. Bioeng.* 2012; 109(10): 2422-2436.
- Talarska P, Borczkowski M, Żurawski J. Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research—Application, Toxicity, Cellular Uptake. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11(9): 2454. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466515/pdf/nanomaterials-11-02454.pdf>. Dostęp 10.07.2023.
- Driver VR. Silver Dressings in Clinical Practice. *Ostomy/Wound Management*. 2004; 50(9A Suppl), 11-15.
- Sim W, Barnard RT, Blaskovich MAT, Ziora ZM. Antimicrobial Silver in Medicinal and Consumer Applications: A Patent Review of the Past Decade (2007–2017). *Antibiotics (Basel)*. 2018; 7(4): 93. Dostępny w Internecie: <https://www.mdpi.com/2079-6382/7/4/93>. Dostęp 10.07.2023.
- Silver S, Phung le T, Silver G. Silver as biocides in burn and wound dressings and bacterial resistance to silver compounds. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2006; 7: 627-634.
- Feng QL, Wu J, Chen GQ, et al. A mechanism study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J. Biomed. Mater. Res.* 2000; 52(4): 662-668.
- Gogoi SK, Gopinath P, Paul A, et al. Green fluorescent protein-expressing *Escherichia coli* as a model system for investigating the antimicrobial activities of silver nanoparticles. *Langmuir*. 2006; 22: 9322-9328.
- Mohamed DS, Abd El-Baky RB, Sandle T, et al. Antimicrobial Activity of Silver-Treated Bacteria against Other Multi-Drug Resistant Pathogens in Their Environment. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9(4): 181-194. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC7235873/pdf/antibiotics-09-00181.pdf. Dostęp 12.07.2023.
- Quinteros MA, Aristizábal VC, Dalmasso PR, et al. Oxidative stress generation of silver nanoparticles in three bacterial genera and its relationship with the antimicrobial activity. *Toxicol In Vitro*. 2016; 36:216-223.
- Wzorek Z, Konopka M. Nanosrebro — nowy środek bakteriobójczy. *Chemia-Czaso pismo Techniczne*. 2007; 104: 175-181.
- Jaya J, Sumit A. Silver Nanoparticles in Therapeutics: Development of an Antimicrobial Gel Formulation for Topical Use. *Mol. Pharm.* 2009; 6: 1388-1401.
- Langauer-Lewowicka H, Pawlas K. Silver nanoparticles – applications and the impact on health and the environment. *Med Srod*. 2015; 3: 3-11.
- Alt V, Bechert Th, Steinrücke P, et al. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*. 2004; 25: 4383-4391.
- Fernandez CC, Sokolonski AR, Fonseca MS, et al. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(5): 2485. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7957900/pdf/ijms-22-02485.pdf>. Dostęp 12.07.2023.
- Krishnan PD, Banas D, Durai RD, et al. Silver Nanomaterials for Wound Dressing Applications. *Pharmaceutics*. 2020; 12(9): 821. Dostępny w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC757923/pdf/pharmaceutics-12-00821.pdf>. Dostęp 12.07.2023.
- Ji-hoon K, Chung-Oui H, Yun-chang K, et al. Anti-glycation effect of gold nanoparticles on collagen. *Biol Pharm Bull*. 2012; 35(2):260-4. Dostęp w Internecie: [https://www.jstage.jp/article/bpb/35/2/35\\_2\\_260/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jp/article/bpb/35/2/35_2_260/_pdf/-char/en). Dostęp 9.07.2023.
- Sibuyi NRS, Koena Leah Moabelo KL, Fadaka AO, et al. Multifunctional Gold Nanoparticles for Improved Diagnostic and Therapeutic Applications: A Review. *Nanoscale Research Letters* 2021; 16: 174, 1-27. Dostęp w Internecie: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8645298/pdf/11671\\_2021\\_Article\\_3632.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8645298/pdf/11671_2021_Article_3632.pdf). Dostęp 13.07.2023.
- Gibson JD, Khanal BP, Zubarev ER. Paclitaxel-Functionalized Gold Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* 2007; 129: 11653-11661.
- Hainfeld JF, Slatkin DN, Focella TM, Smilowitz HM. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. *British Journal of Radiology*. 2006; 79: 248-253.
- Alanazi FK, Radwan AA, Alsarra IA. Biopharmaceutical applications of nanogold. *Saudi Pharmaceutical J*. 2010; 18: 179-193. Dostęp w Internecie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4052511/pdf/main.pdf>. Dostęp 11.07.2023.
- Paśnik U, Brukwicka I, Błaszczak B, et al. Mikroflora jamy ustnej. *JCHC*. 2017; 1: 5-9. Dostęp w Internecie: [http://www.jhc.eu/numery/2017\\_1/201712.pdf](http://www.jhc.eu/numery/2017_1/201712.pdf). Dostęp 10.07.2023.
- Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst E. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol* 2000. 2006; 42: 80-87.
- Marsh PD, Moter A, Devine DA. Dental plaque biofilms: communities, conflict and control. *Periodontol* 2000, 2011; 55: 16-35.
- Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol*. 2001; 9: 34-39.
- Balcazar JL, Subirats J, Borrego CM. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front. Microbiol*. 2015; 6: 1-9. Dostęp w Internecie: <file:///C:/Users/wlweg/Downloads/fmicb-06-01216.pdf>. Dostęp 11.07.2023.
- Rendueles O, Ghigo JM. Multispecies biofilms: how to avoid unfriendly neighbors. *FEMS. Microbiol. Rev*. 2012; 36: 972-989.
- Chen X, Schluessener HJ. Nanosilver: A nanoparticle in medical application. *Toxicology Lett*. 2008; 176: 1-12.
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST. Dostęp w Internecie: [https://www.eucast.org/ast\\_of\\_bacteria](https://www.eucast.org/ast_of_bacteria). Dostęp 10.07.2023.
- O'Donell F, Smyth TJ, Ramachandran VT, Smyth WF (2010) A study of the antimicrobial activity of selected synthetic and naturally occurring quinolones. *Int J Antimicrob Agents* 35:30-38. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.06.031).
- Gromulska M., Zieliński A., Gładysz K., „Structured sanitary preparation to mass gatherings” *Epidemiological Review* 2010, 64, 1-145.

## Źródła finansowania:

Praca sfinansowana ze środków własnych.

## Konflikt interesów:

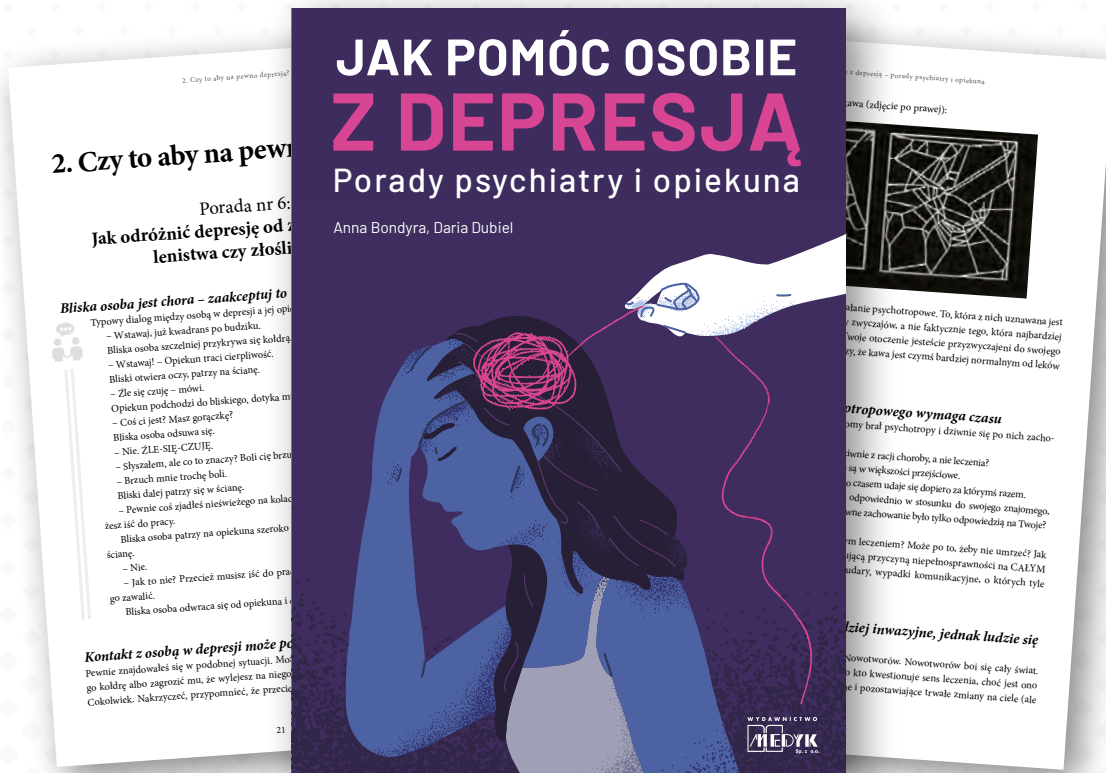
Nie istnieje konflikt interesów.

Nadesłano: 17-11-2023

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

# JAK POMÓC OSOBIE Z DEPRESJĄ

Anna Bondyra, Daria Dubiel



Czy podejrzewasz, że bliska Ci osoba (partner, matka, przyjaciel, sąsiadka) ma depresję? A może ma już diagnozę, ale odmawia leczenia albo czekacie długo na efekty? Książka „Jak pomóc osobie z depresją. Porady psychiatry i opiekuna” powstała jako odpowiedź na Twoje pytania. Dowiesz się z niej: jak namówić bliską osobę na wizytę u specjalisty; którego specjalistę wybrać (lekarza rodzinnego, psychiatrę czy terapeutę); jak zachowywać się w stosunku do osoby chorej; jak poradzić sobie z frustracją, która pojawia się w kontaktach z osobą chorą; jak postępować, gdy lek zadziała lub nie daje efektu, jak wykorzystać aplikacje na smartfon w celu powrotu do zdrowia; jak zapobiegać nawrotom depresji.

Poznasz również historie innych osób, które opiekowały się bliskimi w depresji. Poza tym w książce znajdziesz fakty i mity na temat leczenia przeciwdepresyjnego oraz przewodnik po lekach o działaniu antydepresyjnym, dostępnych aktualnie na polskim rynku. Opieka nad osobą w depresji to trudne zadanie, dlatego chcemy je choć trochę ułatwić.

Autorki

Z KODEM:  
**MEDYKOK**  
TANIEJ!

Zapraszamy do naszej księgarni  
[www.sklep.medyk.com.pl](http://www.sklep.medyk.com.pl)



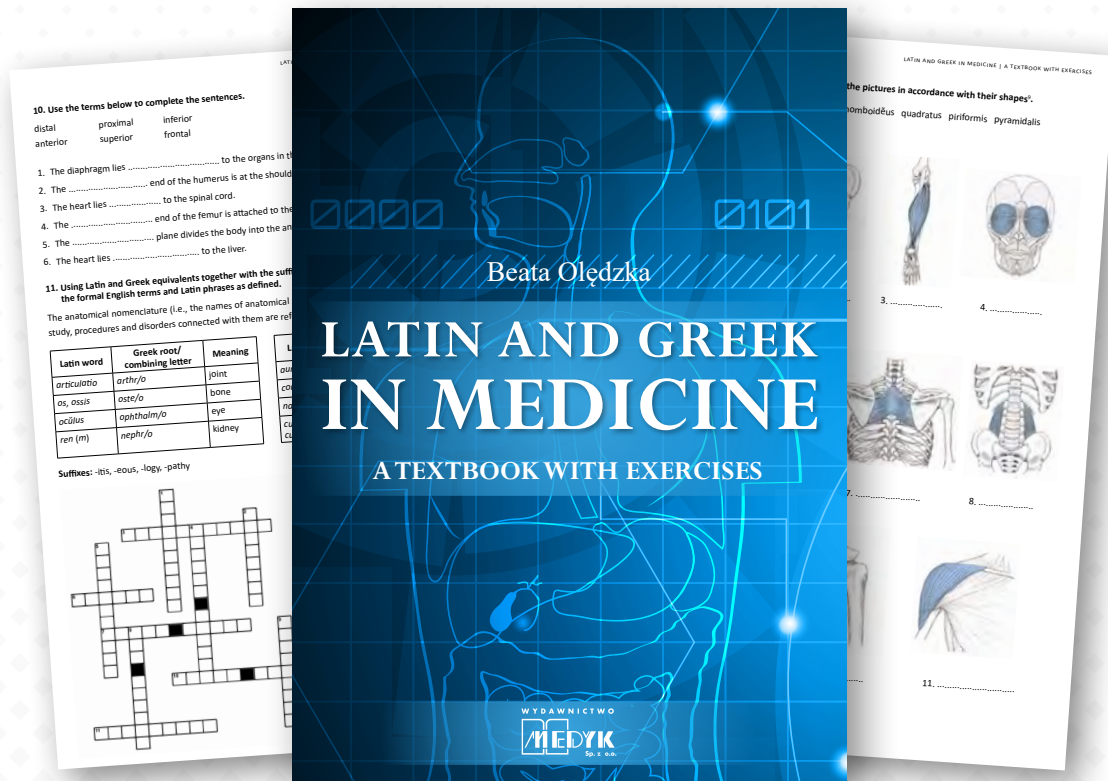
**MEDYK**  
Sp. z o.o.

Więcej informacji: tel. 22 666 43 32;  
801 55 45 42 | [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)  
(linia ulgowa)

Disce Latine, sic itur ad astral.

# LATIN AND GREEK IN MEDICINE A TEXTBOOK WITH EXERCISES

Beata Olędzka



The textbook consists of nine chapters with grammatical and lexical material to be covered in separate classes. Each chapter starts with a theoretical introduction to a particular topic, continues with practical exercises to reinforce the command of given structures, and ends with Latin proverbs and sayings, which serve to broaden the student's general knowledge and bring the much-needed variety. There is also a self-assessment test with the answer key and five useful appendices: the rules of Latin restituted pronunciation, a list of the Latin proverbs and sayings included in the book together with their English translations; a table with numerals; rules for forming comparative and superlative adjectives in Latin; and a list of Latin and Greek words used in English medical terminology.

Z KODEM:  
**MEDYKOK**  
TANIEJ!

Zapraszamy do naszej księgarni  
[www.sklep.medyk.com.pl](http://www.sklep.medyk.com.pl)



**MEDYK**  
Sp. z o.o.

Więcej informacji: tel. 22 666 43 32;  
801 55 45 42 | [www.medyk.com.pl](http://www.medyk.com.pl)  
(linia ulgowa)



# ZAGADKI ŁACIŃSKIE

dr n. hum. Beata Olędzka

**Zadanie 1.** Ułóż wyrazy tak, aby powstały łacińskie zwroty dwuwyrazowe o podanym znaczeniu.

Lege

Bona

Carpe

lente

diem

quo

Festina

Status

fide

artis

- ..... Zgodnie ze sztuką
- ..... Spiesz się powoli
- ..... Chwytaj dzień
- ..... W dobrej wierze
- ..... Stan obecny

**Zadanie 2.** Pod łacińskimi skrótami kryją się zalecenia dotyczące przyjmowania leków przez pacjenta. Wyjaśnij pacjentowi, jak ma te leki stosować.

- 1 caps. p.o. ....
- Zastrzyk IM t.i.d. ....
- 1 tab. s.l. p.r.n. ....
- 1 supp. b.i.d. ....

## Rozwiązania z numeru 4/2023

### Zadanie 1.

Poziomo:

5. posocznica

7. nerwoból

9. martwica

Pionowo:

1. czerwotka

2. bielactwo

3. błonica

4. uczulenie

6. dur

8. zaćma

### Zadanie 2.

1. Alea iacta est

2. Lupus in fabula

3. Ad rem

4. Ad Kalendas Graecas

5. Persona non grata

### Zadanie 3

1. ex vivo

2. ex mortuo

3. in situ

4. pro auctore

5. pro familia

1	2	3	4	5	6	7	8
d	i	a	b	e	t	e	s

cukrzyca

Rozwiązania zadań opublikujemy w następnym numerze „Gabinetu Prywatnego”.

**Pierwszym pięciu osobom, które nadeślą prawidłowe rozwiązania na adres: [redakcja@gabinetprywatny.pl](mailto:redakcja@gabinetprywatny.pl) prześlemy upominki od wydawnictwa Medyka.**



„Nie ma prawdziwej wolności bez wolnych zawodów”

Jacek Danowski 1992



#### Redaktor naczelny:

dr n. med. Paweł Lewek

e-mail: plewek@gabinetprywatny.pl

#### Sekretarz wydawnictwa:

Alicja Paciorek-Kolbus

e-mail: apkolbus@medyk.com.pl

#### Dział reklamy i ogłoszeń:

Monika Strzałkowska (kierownik działu)

e-mail: mstrzalkowska@medyk.com.pl

e-mail: reklama@medyk.com.pl

#### Dział graficzny:

Aleksandra Peczeko

e-mail: dtp@medyk.com.pl

#### Prenumerata i zamówienia:

Aleksander Doroba

prenumerata@medyk.com.pl

#### Wydawca:

Medyk Sp. z o.o.; www.medyk.com.pl

Wydawnictwo naukowe ID 4600

REGON 006218770

#### Dyrektor naczelny:

Piotr Doroba

#### Główna księgową:

Elżbieta Nurzyńska

#### Adres do korespondencji:

Redakcja „Gabinet Prywatny”

Warszawska 31, 05-092 Łomianki, Polska

e-mail: redakcja@gabinetprywatny.pl

tel.: 22 666 43 32 | 22 664 04 51 | 801 554 542



twitter



facebook



**gabinetprywatny.pl**  
domena lekarzy aktywnych



## PRENUMERATA

www.sklep.medyk.com.pl



#### Prenumeratę mogą Państwo zamówić:

- telefonicznie: **22 666 43 32-35**  
infolinia **801 55 45 42** (linia ulgowa)
- korzystając z naszej strony internetowej:  
**www.gabinetprywatny.pl**
- e-mail: **prenumerata@gabinetprywatny.pl**

Cena prenumeraty tradycyjnej 108 zł

Dokonując wpłaty na konto bankowe  
Medyk Sp. z o.o. PKO BP S.A. Warszawa  
Nr 16 1020 1185 0000 4002 0088 9766

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść zamieszczonych reklam, ogłoszeń i artykułów sponsorowanych. Wydawca ma prawo odmówić zamieszczenia reklam i ogłoszeń, jeżeli ich treść lub forma są sprzeczne z charakterem pisma lub interesem wydawcy. Reklamy i ogłoszenia dotyczące leków wydawanych na receptę (Rx) oraz stosowanych w lecznictwie zamkniętym (Lz) są skierowane tylko do lekarzy, którzy posiadają uprawnienia niezbędne do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (DzU Nr 126, poz. 1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

#### Informacja dla Autorów:

Publikacje należy przesyłać na e-mail redakcja@gabinetprywatny.pl. Regulamin publikowania prac oraz zasady ich recenzowania znajdują się na stronie www.gabinetprywatny.pl/redakcja. Przed publikacją artykułu redaktor naczelny zastrzega sobie możliwość zasięgnięcia opinii Rady Naukowej. Redakcja zastrzega sobie prawo dokonywania skrótów oraz poprawek stylistycznych.

Czasopismo indeksowane w bazach: IC, PBL, PBN – Open Access

**Informujemy, że wersja cyfrowa czasopisma jest wersją pierwotną.**

**ISSN 2353-8600 (wersja cyfrowa)**

**ISSN 1230-4719 (wersja papierowa)**

Nakład do 10 000 egz.

© Copyright® Medyk Sp. z o.o. P Znak odpłatności

**Licencja Creative Commons**



W dostępie otwartym Open Access na licencji  
Creative Commons BY NC

#### Podstawowe warunki licencji CC to:



**Uznanie autorstwa.** Wolno kopiować, rozprowadzać, przedstawiać i wykonywać objęty prawem autorskim utwór oraz opracowane na jego podstawie twory zależne pod warunkiem, że zostanie przywołane nazwisko autora pierwotnego.



**Użycie niekomercyjne.** Wolno kopiować, rozprowadzać, przedstawiać i wykonywać objęty prawem autorskim utwór oraz opracowane na jego podstawie twory zależne jedynie do celów niekomercyjnych.

# PRENUMERATA 2024

# GP gabinet prywatny

lekarza POZ

wersja  
papierowa  
**108 zł**  
(W TYM VAT 8%)

wersja  
cyfrowa  
bezpłatna\*



22 666 43 32 | 801 554 542  
prenumerata@gabinetprywatny.pl

leczenie  
nauka  
praktyka

\* Oferta ograniczona, regulamin promocji dostępny na stronie lekwpolsce.pl

www.gabinetprywatny.pl



# Wzmocnij swoją odporność!



## Floradix Odporność i Energia

- Poprawia funkcjonowanie układu odpornościowego
- Zawiera wyciągi z roślin i koncentraty soków owocowych
- Dostarcza ważne witaminy: A, D, E, C, B1, niacynę i witaminę B6
- Płynna formuła sprzyja efektywnemu przyswajaniu witamin
- Nie zawiera alkoholu, konserwantów, barwników i syntetycznych aromatów
- Odpowiedni dla wegetarian
- Wyjątkowo smaczny

Naturalne toniki Floradix® 100 lat zaufania w Niemczech. Teraz także w Polsce.